

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

MabCampath 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml contém 10 mg de alemtuzumab.

Cada ampola contém 30 mg de alemtuzumab.

Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 kappa humanizado produzido por engenharia genética, específico de uma glicoproteína (CD52) 21-28 kD da superfície celular dos linfócitos. O anticorpo é produzido por cultura de uma suspensão de células de mamíferos (Ovário do Hamster Chinês) num meio nutritivo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Concentrado incolor a ligeiramente amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

MabCampath está indicado para o tratamento de doentes com leucemia linfocítica crónica das células B (LLC-B), nos quais não é apropriado fazer quimioterapia de combinação com fludarabina.

4.2 Posologia e modo de administração

MabCampath deve ser administrado sob a vigilância de um médico com experiência no uso de terapêutica anticancerosa.

Posologia

Durante a primeira semana de tratamento, MabCampath deve ser administrado em doses crescentes: 3 mg no dia 1, 10 mg no dia 2 e 30 mg no dia 3, desde que cada dose seja bem tolerada. Em seguida, a dose recomendada é de 30 mg por dia, administrada 3 vezes por semana em dias alternados até um máximo de 12 semanas.

Na maioria dos doentes, o aumento da dose até 30 mg pode ser efectuado em 3-7 dias. No entanto, se ocorrerem reacções adversas agudas moderadas a graves tais como hipotensão, calafrios, febre, dificuldade respiratória, arrepios, erupções cutâneas e broncospasmo (algumas das quais podem ser devidas à libertação de citoquinas) nos níveis de dose de 3 mg ou de 10 mg, então estas doses devem ser repetidas diariamente até serem bem toleradas antes de se tentar iniciar o aumento ulterior da dose (ver secção 4.4).

A duração mediana do tratamento foi de 11,7 semanas para os doentes de primeira linha e 9,0 semanas para os doentes tratados anteriormente.

Assim que um doente satisfizer todos os critérios laboratoriais e clínicos de uma resposta completa, MabCampath deve ser interrompido e o doente monitorizado. Se um doente melhorar (i.e obtém uma resposta parcial ou doença estável) e depois atingir um nível de estabilização sem qualquer melhoria adicional durante 4 semanas ou mais, então MabCampath deve ser interrompido e o doente

monitorizado. A terapêutica deve ser interrompida se houver indícios de progressão da doença.

Medicamentos concomitantes

Pré-medicação

Os doentes devem ser pré-medicados com esteróides orais ou intravenosos, um anti-histamínico e um analgésico apropriados 30-60 minutos antes de cada perfusão de MabCampath durante o aumento da dose e conforme clinicamente indicado daí em diante (ver secção 4.4).

Antibióticos profiláticos

Devem ser administrados por rotina antibióticos e antivíricos a todos os doentes durante todo o tratamento e após este (ver secção 4.4).

Normas Orientadoras para alteração da dose

Não se recomendam alterações da dose na linfopenia grave dado o mecanismo de acção de MabCampath.

No caso de infecção grave ou de toxicidade hematológica grave, MabCampath deve ser interrompido até se resolver o efeito. Recomenda-se que MabCampath seja interrompido nos doentes cuja contagem plaquetária diminua para $< 25.000/\mu\text{l}$ ou cuja contagem absoluta de neutrófilos (CAN) diminua para $< 250/\mu\text{l}$. MabCampath pode ser reinstituído após resolução da infecção ou toxicidade. MabCampath deve ser descontinuado permanentemente se aparecer anemia auto-imune ou trombocitopenia auto-imune. O quadro seguinte indica em linhas gerais o procedimento recomendado para modificação das doses após ocorrência de toxicidade hematológica durante a terapêutica:

<u>Valores hematológicos</u>	<u>Alteração da dose*</u>
CAN < 250/μl e/ou contagem de plaquetas ≤25.000/μl	
Para a primeira ocorrência:	Suspender a terapêutica com MabCampath. Reinstituir MabCampath a 30 mg quando CAN ≥ 500/μl e contagem de plaquetas ≥ 50.000/μl.
Para a segunda ocorrência:	Suspender a terapêutica com MabCampath. Reinstituir MabCampath a 10 mg quando CAN ≥ 500/μl e contagem de plaquetas ≥ 50.000/μl.
Para a terceira ocorrência:	Interromper a terapêutica com MabCampath.
Redução ≥ 50% do valor inicial em doentes que estão a iniciar terapêutica com uma CAN inicial ≤ 250/μl e/ou uma contagem de plaquetas inicial ≤ 25.000/μl	
Para a primeira ocorrência:	Suspender a terapêutica com MabCampath. Reinstituir MabCampath a 30 mg quando o(s) valor(es) voltar(em) ao normal.
Para a segunda ocorrência:	Suspender a terapêutica com MabCampath. Reinstituir MabCampath a 10 mg quando o(s) valor(es) voltar(em) ao normal.
Para a terceira ocorrência:	Interromper a terapêutica com MabCampath.

*Se o atraso entre as administrações for ≥ 7 dias, iniciar a terapêutica com MabCampath a 3 mg e aumentar progressivamente para 10 mg e depois para 30 mg, de acordo com o tolerado.

Populações especiais

Idosos (com mais de 65 anos)

As recomendações são como as acima indicadas para adultos. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal ou hepático

Não foram realizados estudos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de MabCampath em crianças com menos de 17 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

A solução MabCampath deve ser preparada segundo as instruções fornecidas na secção 6.6. Todas as doses devem ser administradas por perfusão intravenosa durante cerca de 2 horas.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao alemtuzumab, a proteínas de origem murina ou a qualquer um dos excipientes.
- Infecções sistémicas activas.
- VIH.
- Segundas neoplasias activas.
- Gravidez.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As reacções adversas agudas, que podem ocorrer durante o aumento inicial da dose e algumas das quais podem ser devidas à libertação de citoquinas, incluem hipotensão, arrepios/calafrios, febre, dificuldade respiratória e erupções cutâneas. Reacções adicionais incluem náuseas, urticária, vômitos, fadiga, dispneia, cefaleias, prurido, diarreia e broncospasmo. A frequência das reacções à perfusão foi mais elevada durante a primeira semana de terapêutica e diminuiu durante a segunda ou terceira semana de tratamento, nos doentes tratados com MabCampath, tanto como terapêutica de primeira linha como em doentes tratados anteriormente.

Se estas reacções forem moderadas a graves, então a posologia deve ser continuada no mesmo nível antes de cada aumento da dose, com pré-medicação apropriada, até cada dose ser bem tolerada. Se a terapêutica for suspensa durante mais de 7 dias, MabCampath deve ser reinstituído com um aumento gradual da dose.

Ocorreu hipotensão transitória em doentes medicados com MabCampath. Devem tomar-se precauções ao tratar doentes com doença cardíaca isquémica, angina e/ou em doentes a tomar um medicamento anti-hipertensivo. Nesta população de doentes, foram observados enfarte do miocárdio e paragem cardíaca em associação com a perfusão com MabCampath.

A avaliação e monitorização contínuas da função cardíaca (por exemplo ecocardiografia, frequência cardíaca e peso corporal) devem ser consideradas em doentes anteriormente tratados com agentes potencialmente cardiotoxicos.

É recomendado que os doentes sejam pré-medicados com esteróides por via oral ou intravenosa, 30 - 60 minutos antes de cada perfusão de MabCampath durante o aumento da dose e conforme indicação clínica. Os esteróides podem ser interrompidos, conforme apropriado, assim que se tiver efectuado o aumento da dose. Além disso, podem ser administrados um anti-histamínico oral, por exemplo 50 mg de difenidramina, e um analgésico, por exemplo 500 mg de paracetamol. Se persistirem reacções agudas à perfusão, pode prolongar-se a duração da perfusão até 8 horas desde a altura da reconstituição de MabCampath em solução para perfusão.

Ocorre inevitavelmente uma depleção linfocitária profunda, um efeito farmacológico esperado de MabCampath, que pode ser prolongada. As contagens das células T CD4 e CD8 começam a aumentar a partir das semanas 8-12 durante o tratamento e continuam a recuperar durante vários meses após a interrupção do tratamento. Nos doentes a receber MabCampath como terapêutica de primeira linha, a recuperação da contagem de CD4+ para ≥ 200 células/ μl ocorreu 6 meses pós-tratamento; contudo, aos 2 meses pós-tratamento a mediana foi de 183 células/ μl . Nos doentes anteriormente tratados a receberem MabCampath, o tempo mediano para atingir um nível de 200 células/ μl é de 2 meses após a última perfusão com MabCampath, mas pode demorar mais de 12 meses para se aproximar dos níveis pré-tratamento. Isto pode predispor os doentes a infecções oportunistas. Recomenda-se vivamente que seja iniciada profilaxia anti-infecciosa (por exemplo trimetoprim/sulfametoxazol 1 comprimido duas vezes por dia, 3 vezes por semana, ou outra profilaxia contra a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PPC) e um agente anti-herpético oral eficaz, tal como o famciclovir, 250 mg duas vezes por dia) durante a terapêutica e por um período mínimo de 2 meses após terminar o tratamento com MabCampath ou até a contagem de CD4+ ter recuperado para 200 células/ μl ou mais, consoante a que for mais tarde.

O potencial para um risco aumentado de complicações relacionadas com a infecção pode existir após o tratamento com múltiplos agentes quimioterápicos ou biológicos.

Devido ao potencial para Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Pós-Transfusional (DECHPT) recomenda-se que os doentes que foram tratados com MabCampath recebam produtos derivados do sangue irradiados.

A virémia por Citomegalovírus (CMV) assintomática, laboratorialmente positiva, não deve ser necessariamente considerada uma infecção grave que exija a interrupção da terapêutica. Devem efectuar-se avaliações clínicas contínuas da infecção por CMV sintomática durante o tratamento com MabCampath e até, pelo menos, 2 meses após concluído o tratamento.

Ocorre muito frequentemente uma neutropenia transitória de grau 3 ou 4 por volta das semanas 5-8 após o início do tratamento. Ocorre muito frequentemente uma trombocitopenia transitória de grau 3 ou 4 durante as primeiras 2 semanas da terapêutica, começando depois a melhorar na maioria dos doentes. Portanto, está indicada a monitorização hematológica dos doentes. No caso de se desenvolver uma toxicidade hematológica grave, o tratamento com MabCampath deve ser interrompido até o efeito se resolver. O tratamento pode ser reinstituído após resolução da toxicidade hematológica (ver secção 4.2). MabCampath deve ser permanentemente suspenso se aparecer trombocitopenia auto-imune ou anemia auto-imune.

Devem ser efectuados hemogramas completos e contagens plaquetárias em intervalos regulares durante a terapêutica com MabCampath e mais frequentemente em doentes que desenvolvam citopenias.

Não se propõe que seja efectuada a monitorização regular e sistemática da expressão do CD52 como prática médica de rotina. Contudo, no caso de se considerar a repetição do tratamento, será prudente confirmar a presença da expressão do CD52. Não se observou perda da expressão do CD52 por volta da altura da progressão da doença ou morte com base nos dados obtidos dos doentes de primeira linha tratados com MabCampath.

Os doentes podem ter reacções alérgicas ou de hipersensibilidade a MabCampath e a anticorpos monoclonais murinos ou quiméricos.

São necessários medicamentos para o tratamento de reacções de hipersensibilidade, bem como preparação para a instituição de medidas de emergência no caso de uma reacção durante a administração (ver secção 4.2).

Os homens e mulheres com potencial de procriação devem utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento e durante 6 meses após a terapêutica com MabCampath (ver as secções 4.6 e 5.3).

Não foram realizados estudos que abordem especificamente o efeito da idade na disponibilidade e toxicidade de MabCampath. Em geral, os doentes mais velhos (com mais de 65 anos) têm uma menor tolerância à terapêutica citotóxica do que os indivíduos mais jovens. Como a LLC ocorre normalmente neste grupo etário mais velho, estes doentes deve ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.2). Nos estudos com doentes de primeira linha e anteriormente tratados não se observaram diferenças substanciais na segurança e eficácia relacionadas com a idade; contudo, o tamanho das bases de dados é limitado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Embora não se tenham efectuado estudos formais de interações medicamentosas com MabCampath, não existem interações conhecidas clinicamente significativas de MabCampath com outros medicamentos. Como MabCampath é uma proteína recombinante humanizada, não é de se esperar uma interacção medicamentosa mediada pelo P450. Contudo, recomenda-se que MabCampath não

seja administrado num período de 3 semanas após administração de outros agentes quimioterápicos.

Embora não tenha sido estudado, recomenda-se que os doentes não tomem vacinas víricas vivas durante, pelo menos, 12 meses após a terapêutica com MabCampath. Não foi estudada a capacidade de produzir uma resposta primária ou humoral anamnésica a qualquer vacina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

MabCampath está contra-indicado durante a gravidez. Sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária; MabCampath também pode atravessar a barreira placentária e, deste modo, causar uma potencial depleção linfocitária das células B e T fetais. Não foram realizados estudos da reprodução em animais com MabCampath. Não se sabe se MabCampath pode causar lesão fetal quando administrado a uma mulher grávida.

Os homens e mulheres com potencial de procriação devem utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento e durante 6 meses após a terapêutica com MabCampath (ver secção 5.3).

Amamentação

Não se sabe se MabCampath é excretado no leite humano. Caso o tratamento seja necessário, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento e durante pelo menos 4 semanas após a terapêutica com MabCampath.

Fertilidade

Não existem estudos definitivos do MabCampath que avaliem o respectivo impacto na fertilidade. Não se sabe se o MabCampath pode afectar a capacidade de reprodução humana (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, deve ter-se cuidado visto terem sido notificadas confusão e sonolência.

4.8 Efeitos indesejáveis

As tabelas abaixo descrevem reacções adversas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA (MedDRA SOCs). As frequências baseiam-se em dados obtidos dos ensaios clínicos. É utilizado o termo MedDRA mais adequado para descrever uma certa reacção, assim como os seus sinónimos e afecções relacionadas.

As frequências são definidas como: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$). Não estão disponíveis informações para acontecimentos que ocorram com uma frequência mais baixa, devido às dimensões da população estudada; $n = 147$ para os doentes tratados em primeira linha e $n = 149$ para os doentes tratados anteriormente.

As reacções adversas mais frequentes com o MabCampath são: reacções à perfusão (pirexia, arrepios, hipotensão, urticária, náusea, erupção cutânea, taquicardia e dispneia), citopenias (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia), infecções (viremia por citomegalovírus, infecção por citomegalovírus, outras infecções), sintomas gastrointestinais (náuseas, emese, dor abdominal) e sintomas neurológicos (insónias, ansiedade). As reacções adversas graves mais frequentes são citopenias, reacções à perfusão e imunossupressão/infecções.

Efeitos indesejáveis em doentes de primeira linha

Os dados de segurança dos doentes com LLC-B de primeira linha baseiam-se em reacções adversas que ocorreram em estudo com 147 doentes incluídos num estudo aleatorizado e controlado com MabCampath como agente único, administrado numa dose de 30 mg por via intravenosa, três vezes por semana, até 12 semanas, incluindo o período de aumento da dose. Aproximadamente 97% dos doentes de primeira linha apresentaram reacções adversas; as reacções mais frequentemente notificadas nos doentes de primeira linha ocorreram geralmente na primeira semana de terapêutica.

Os efeitos indesejáveis observados durante o tratamento ou num período de 30 dias após a conclusão do tratamento com MabCampath são apresentados por ordem decrescente da gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infecções e infestações	Virémia por citomegalovírus	Pneumonia	Sépsis
	Infecção por citomegalovírus	Bronquite	Bacteriemia estafilocócica
		Faringite	Tuberculose
		Candidíase oral	Broncopneumonia
			Herpes oftálmico
			Infecção por estreptococos beta-hemolíticos
			Candidíase
			Candidíase genital
			Infecção do tracto urinário
			Cistite
			Tínea corporal
			Nasofaringite
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia febril	Agranulocitose
		Neutropenia	Linfopenia
		Leucopenia	Linfadenopatia
		Trombocitopenia	Epistáxis
		Anemia	
Doenças do sistema imunitário			Reacção anafiláctica
			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do peso	Síndrome de lise tumoral
			Hiperglicemia
			Diminuição das proteínas totais
			Anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade	
Doenças do sistema nervoso		Síncope	Vertigens
		Tonturas	
		Tremores	
		Parestesia	
		Hipoestesia	
		Cefaleias	
Afecções oculares			Conjuntivite
Cardiopatias		Cianose	Paragem cardíaca

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
		Bradicardia	Enfarte do miocárdio
		Taquicardia	Angina de peito
		Taquicardia sinusal	Fibrilhação auricular
			Arritmia supraventricular
			Bradicardia sinusal
			Extrassístoles supraventriculares
Vasculopatias	Hipotensão	Hipertensão	Hipotensão ortostática
			Afrontamentos
			Rubores
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Broncospasmo	Hipóxia
		Dispneia	Derrame pleural
			Disfonia
			Rinorreia
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos	Oclusão intestinal
		Dor abdominal	Desconforto oral
			Desconforto gástrico
			Diarreia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária	Dermatite alérgica	Erupção cutânea prurítica
	Erupção cutânea	Prurido	Erupção cutânea macular
		Hiperidrose	Erupção cutânea eritematosa
		Eritema	Dermatite
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgias	Dores nos ossos
		Dores musculoesqueléticas	Artralgia
		Lombalgias	Dor musculoesquelética no peito
			Espasmos musculares
Doenças renais e urinárias			Diminuição da saída de urina
			Disúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Febre	Fadiga	Inflamação das mucosas
	Arrepios	Astenia	Eritema no local de perfusão
			Edema localizado
			Edema no local de perfusão
			Mal-estar

Foram notificadas reacções agudas à perfusão incluindo febre, arrepios, náuseas, vômitos, hipotensão, fadiga, erupção cutânea, urticária, dispneia, cefaleias, prurido e diarreia. A maioria destas reacções tem gravidade ligeira a moderada. As reacções agudas à perfusão ocorrem geralmente durante a primeira semana de terapêutica e diminuem substancialmente daí em diante. Após a primeira semana de terapêutica, as reacções à perfusão de graus 3 e 4 são pouco frequentes.

Efeitos indesejáveis em doentes tratados anteriormente

Os dados de segurança dos doentes com LLC-B tratados anteriormente baseiam-se em 149 doentes incluídos em estudos com um único braço com MabCampath (Estudos 1, 2 e 3). É expectável que mais de 80% dos doentes previamente tratados possam vir a ter reacções adversas; as reacções mais frequentemente notificadas ocorrem geralmente durante a primeira semana de terapêutica.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infecções e infestações	Sépsis	Infecção por citomegalovírus	Infecção bacteriana
	Pneumonia	Infecção por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Infecção viral
	Herpes simplex	Pneumonite	Dermatite fúngica
		Infecção fúngica	Laringite
		Candidíase	Rinite
		Herpes zoster	Onicomicose
		Abcesso	
		Infecção do tracto urinário	
		Sinusite	
		Bronquite	
		Infecção do tracto respiratório superior	
	Faringite		
	Infecção		
Neoplasias, benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Afecção tipo linfoma
Doenças do sangue e do sistema linfático	Granulocitopenia	Neutropenia febril	Aplasia da medula óssea
	Trombocitopenia	Pancitopenia	Coagulação intravascular disseminada
	Anemia	Leucopenia	Anemia hemolítica, Haptoglobina diminuída
		Linfopenia	Depressão da medula óssea
		Púrpura	Epistáxis
			Hemorragia das gengivas
			Testes hematológicos anormais
Doenças do sistema imunitário			Reacção alérgica
			Reacções anafiláticas graves e outras reacções de hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	Hiponatremia	Hipocaliemia
		Hipocalcémia	Diabetes mellitus agravada
		Diminuição do peso	
		Desidratação	
		Sede	
Perturbações do foro psiquiátrico		Confusão	Despersonalização
		Ansiedade	Perturbações da personalidade
		Depressão	Pensamentos anormais
		Sonolência	Impotência
		Insónia	Nervosismo
Doenças do sistema	Cefaleias	Vertigens	Síncope

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
nervoso		Tonturas	Andar anormal
		Tremores	Distonia
		Parestesia	Hiperestesia
		Hipoestesia	Neuropatia
		Hipercinesia	Alteração do paladar
		Perda do paladar	
Afecções oculares		Conjuntivite	Endoftalmite
Afecções do ouvido e do labirinto			Surdez
			Tinido
Cardiopatias		Palpitações	Paragem cardíaca
		Taquicardia	Enfarte do miocárdio
			Fibrilhação auricular
			Taquicardia supraventricular
			Arritmia
			Bradicardia
Vasculopatias	Hipotensão	Hipertensão	Isquemia periférica
		Vasospasmo	
		Rubores	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Hipóxia	Estridor
		Hemoptise	Aperto na garganta
		Broncospasmo	Infiltração pulmonar
		Tosse	Derrame pleural
			Diminuição dos sons respiratórios
			Afecção respiratória
Doenças gastrointestinais	Vómitos	Hemorragia gastrointestinal	Gastroenterite
	Náuseas	Estomatite ulcerosa	Ulceração da língua
	Diarreia	Estomatite	Gengivite
		Dor abdominal	Soluços
		Dispepsia	Erução
		Obstipação	Boca seca
		Flatulência	
Afecções hepatobiliares		Função hepática anormal	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Erupção vesicular	Erupção cutânea máculo-papular
	Urticária	Erupção cutânea eritematosa	Afecção cutânea
	Erupção cutânea		
	Hiperidrose		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia	Dores nas pernas
		Mialgias	Hipertonía
		Dores esqueléticas	
		Lombalgias	
Doenças renais e urinárias			Hematúria
			Incontinência urinária
			Fluxo urinário diminuído
			Poliúria
			Função renal anormal
Perturbações gerais e alterações no local de	Arrepios	Dor torácica	Edema pulmonar
	Febre	Sintomas tipo gripe	Edema periférico

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
administração	Fadiga	Mucosite	Edema periorbital
		Edema da boca	Ulceração da mucosa
		Edema	Equimose no local de perfusão
		Astenia	Dermatite no local de perfusão
		Mal-estar	Dor no local de perfusão
		Sensação de alteração da temperatura	
		Reacção no local de perfusão	
		Dores	

Efeitos indesejáveis observados durante a vigilância pós-comercialização

Reacções à perfusão: Foram observadas reacções graves e por vezes fatais, incluindo broncoespasmo, hipóxia, síncope, infiltrados pulmonares, síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), paragem respiratória, enfarte do miocárdio, arritmias, insuficiência cardíaca aguda e paragem cardíaca. Foram notificadas reacções anafilácticas graves e outras reacções de hipersensibilidade, incluindo choque anafiláctico e angioedema, no seguimento da administração de MabCampath. Estes sintomas podem ser melhorados ou evitados se se utilizar a pré-medicação e o aumento gradual da dose (ver secção 4.4).

Infecções e infestações: Durante a vigilância pós-comercialização ocorreram infecções graves e por vezes fatais: virais (por exemplo adenovírus, parainfluenza, hepatite B, leucoencefalopatia progressiva multifocal (LPM)), bacterianas (incluindo tuberculose e micobacterioses atípicas, nocardiose), por protozoários (por exemplo toxoplasma gondii) e fúngicas (por exemplo mucormicose rinocerebral), incluindo as devidas à reactivação de infecções latentes. O tratamento profiláctico anti-infeccioso recomendado parece ser eficaz para reduzir o risco de PPC e infecções herpéticas (ver secção 4.4).

Foram notificadas doenças linfoproliferativa associadas ao VEB, por vezes fatais.

Doenças do sangue e do sistema linfático: Foram notificadas reacções hemorrágicas graves.

Doenças do sistema imunitário: Foram notificados fenómenos auto-imunes graves e por vezes fatais, incluindo anemia hemolítica auto-imune, trombocitopenia auto-imune, anemia aplástica, síndrome de Guillain Barré e respectiva forma crónica, poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica. Também foi observado teste de Coombs positivo. Foi também notificada Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Pós-Transfusional (DECHPT)

Doenças do metabolismo e da nutrição: Foi notificada síndrome de lise tumoral com desfecho fatal.

Doenças do sistema nervoso: Ocorreu hemorragia intracraniana com desfecho fatal em doentes com trombocitopenia.

Cardiopatias: Falência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e fracção de ejeção reduzida foram relatados em doentes anteriormente tratados com agentes potencialmente cardiotoxicos.

4.9 Sobredosagem

Doentes receberam doses unitárias repetidas até 240 mg de MabCampath. A frequência de efeitos adversos de grau 3 ou 4, como febre, hipotensão e anemia, pode ser mais elevada nestes doentes. Não existe nenhum antídoto específico conhecido para o MabCampath. O tratamento consiste na

interrupção de MabCampath e em medidas terapêuticas de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC04.

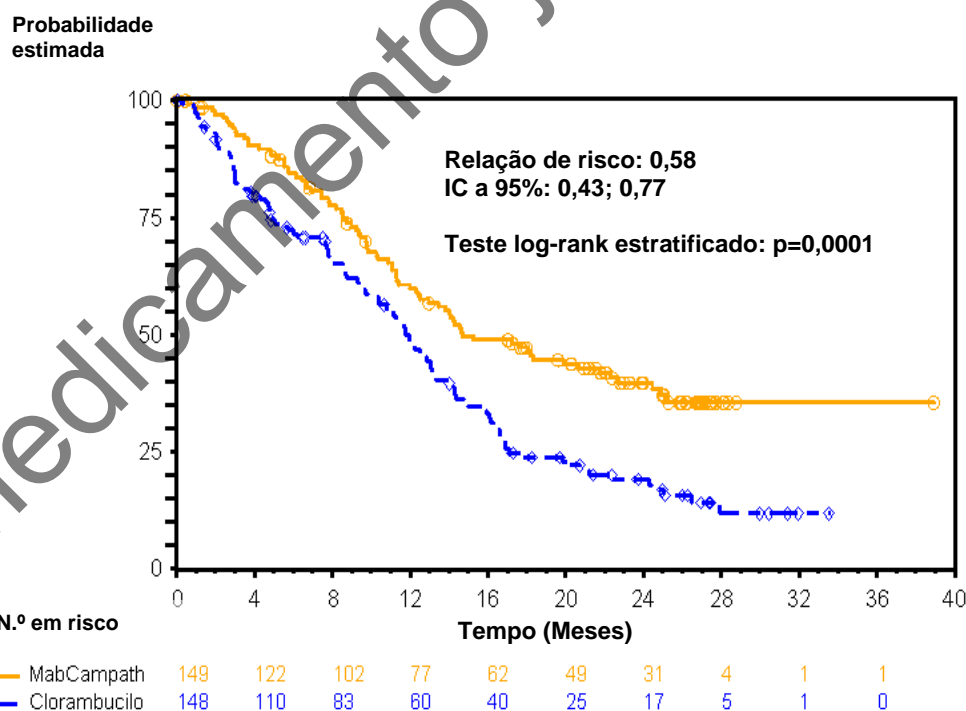
Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 kappa humanizado produzido por engenharia genética, específico da glicoproteína (CD52) 21-28 kD da superfície celular de linfócitos expressa principalmente na superfície celular dos linfócitos B e T do sangue periférico normais e malignos. Alemtuzumab foi produzido através da inserção de seis regiões determinantes da complementaridade de um anticorpo monoclonal IgG2a de rato numa molécula da imunoglobulina IgG1 humana.

Alemtuzumab causa lise de linfócitos por ligação a CD52, um antígeno altamente expresso, não modulador, que está presente na superfície celular de praticamente todos os linfócitos B e T assim como de monócitos, tímócitos e macrófagos. O anticorpo medeia a lise de linfócitos através da fixação do complemento e da citotoxicidade por mediação celular dependente dos anticorpos. O antígeno foi detectado numa pequena percentagem (< 5%) de granulócitos mas não em eritrócitos nem em plaquetas. Parece que alemtuzumab não lesa as células-mãe ou células progenitoras hematopoiéticas.

Doentes com LLC-B de primeira linha

A segurança e eficácia de MabCampath foram avaliadas num ensaio de Fase 3, aberto, aleatorizado e comparativo em doentes com LLC-B, estadio I-IV de Rai, de primeira linha (não tratados anteriormente) que requeriam terapêutica (Estudo 4). MabCampath demonstrou ser superior ao clorambucilo, conforme medido pelo objectivo final principal de sobrevivência sem progressão (SSP) (ver Figura 1).

Figura 1: Sobrevivência sem progressão no estudo de primeira linha (por grupo de tratamento)



Os objectivos secundários incluíam as taxas de resposta completa (RC) e resposta global (RC ou resposta parcial) utilizando os critérios de NCIWG de 1996, a duração da resposta, o tempo até ao tratamento alternativo e a segurança dos dois braços de tratamento.

Resumo da população de doentes de primeira linha e resultados

	Revisão independente da taxa de resposta e duração		
	MabCampath n=149	Clorambucilo n=148	Valor de P
Idade Mediana (Anos)	59	60	Não aplicável
Doença de Estadio III/IV de Rai	33,6%	33,1%	Não aplicável
Taxa Global de Resposta	83,2%	55,4%	<0,0001*
Resposta Completa	24,2%	2,0%	<0,0001*
DRM negativa****	7,4%	0,0%	0,0008*
Resposta Parcial	59,1%	53,4%	Não aplicável
Duração da Resposta**, RC ou RP (Meses)	N=124 16,2	N=82 12,7	Não aplicável
Mediana de K-M (Intervalo de Confiança a 95%)	(11,5; 23,0)	(10,2; 14,3)	
Tempo até ao Tratamento Alternativo (Meses)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***
Mediana de K-M (Intervalo de Confiança a 95%)			

*Teste do chi quadrado de Pearson ou Teste Exacto

** Duração da melhor resposta

*** Teste log-rank estratificado por grupo de Rai (Estadios I-II vs III-IV)

**** Por fluxo de 4 cores

Análise citogenética nos doentes com LCC-B de primeira linha:

Tem sido crescentemente reconhecido que o perfil citogenético da LLC-B proporciona uma importante informação prognóstica e pode prever a resposta a certas terapêuticas. Dos doentes de primeira linha (n=282) dos quais se obtiveram dados citogenéticos (FISH) no início (*baseline*) no Estudo 4, detectaram-se aberrações cromossômicas em 82%, tendo-se detectado um cariótipo normal em 18%. As aberrações cromossômicas foram categorizadas de acordo com o modelo hierárquico de Döhner. Nos doentes de primeira linha tratados com MabCampath ou com clorambucilo, houve 21 doentes com a deleção 17p, 54 doentes com a deleção 11q, 34 doentes com trissomia 12, 51 doentes com cariótipo normal e 67 doentes com a deleção 13q única.

A taxa global de resposta (TGR) foi superior nos doentes com qualquer deleção 11q (87% v 29%; $p < 0,0001$) ou deleção única 13q (91% v 62%; $p = 0,0087$) tratados com MabCampath em comparação com o clorambucilo. Observou-se uma tendência para uma melhor TGR nos doentes com a deleção 17p tratados com MabCampath (64% v 20%; $p = 0,0805$). As remissões completas foram também superiores nos doentes com a deleção única 13q tratados com MabCampath (27% v 0%; $p = 0,0009$). A SSP mediana foi superior nos doentes com a deleção única 13q tratados com MabCampath (24,4 v 13,0 meses; $p = 0,0170$ estratificado por Estadio de Rai). Observou-se uma tendência para uma SSP melhor nos doentes com a deleção 17p, trissomia 12 e cariótipo normal que não atingiu significância devido ao tamanho pequeno da amostra.

Avaliação do CMV por PCR:

No ensaio aleatorizado e controlado em doentes de primeira linha (Estudo 4), os doentes no braço de MabCampath foram testados semanalmente para pesquisa do CMV por ensaio com PCR (reacção em cadeia da polimerase) desde o início até ao fim da terapêutica, e a cada 2 semanas durante os 2 primeiros meses após a terapêutica. Neste estudo, foi comunicado CMV assintomático, positivo apenas na PCR, em 77/147 (52,4%) doentes tratados com MabCampath; a infecção sintomática por CMV foi notificada menos frequentemente em 23/147 doentes tratados com MabCampath (16%). No

braço de MabCampath 36/77 (46,8%) doentes com CMV assintomático, positivo para PCR, receberam terapêutica antiviral e 47/77 (61%) destes doentes interromperam a terapêutica com MabCampath. A presença de CMV assintomático, positivo na PCR, ou de infecção sintomática por CMV, positiva na PCR durante o tratamento com MabCampath não teve um impacto mensurável na sobrevivência sem progressão (SSP).

Doentes com LLC-B tratados anteriormente:

A determinação da eficácia de MabCampath baseia-se nas taxas globais de resposta e de sobrevivência. Os dados disponíveis obtidos em três estudos não controlados sobre LLC-B estão resumidos na tabela seguinte:

Parâmetros de eficácia	Estudo 1	Estudo 2	Estudo 3
Número de Doentes	93	32	24
Grupo de Diagnóstico	Doentes com LLC-B que receberam um agente alquilante e que não responderam à fludarabina	Doentes com LLC-B que não responderam ou que recidivaram após tratamento com quimioterapia convencional	Doentes com LLC-B (juntamente com um doente com LPL) que não responderam ou que recidivaram após tratamento com fludarabina
Idade Mediana (anos)	66	57	62
Características da Doença (%)			
Estadio III/IV de Rai	76	72	71
Sintomas B	42	31	21
Terapêuticas Anteriores (%):			
Agentes alquilantes	100	100	92
Fludarabina	100	34	100
Número de Regimes Anteriores (intervalo)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Regime Posológico Inicial	Aumento gradual de 3 para 10 para 30 mg	Aumento gradual de 10 para 30 mg	Aumento gradual de 10 para 30 mg
Regime Posológico Final	30 mg iv 3 x semana	30 mg iv 3 x semana	30 mg iv 3 x semana
Taxa de Resposta Global (%)	33	21	29
(Intervalo de Confiança de 95%)	(23-43)	(8-33)	(11-47)
Resposta Completa	2	0	0
Resposta Parcial	31	21	29
Duração Mediana da Resposta (meses)	7	7	11
(Intervalo de Confiança de 95%)	(5-8)	(5-23)	(6-19)
Tempo Mediano até à Resposta (meses)	2	4	4
(Intervalo de Confiança de 95%)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Sobrevivência Sem Progressão (meses)	4	5	7
(Intervalo de Confiança de 95%)	(3 - 5)	(3 - 7)	(3 - 9)
Sobrevivência (meses):			
(Intervalo de Confiança de 95%)			
Todos os doentes	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Respondedores	33 (26-NA)	44 (28-NA)	36 (19-NA)

NA = não atingido

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética foi caracterizada em doentes com leucemia linfocítica crónica das células B (LLC-B), não tratados anteriormente com MabCampath, e que tinham sido submetidos a terapêutica prévia mal sucedida com análogos da purina. MabCampath foi administrado por perfusão intravenosa durante 2 horas, no esquema posológico recomendado, começando numa dose de 3 mg e aumentando

para 30 mg, 3 vezes por semana, durante um período de 12 semanas. A farmacocinética de MabCampath seguiu um modelo bicompartimental e apresentou uma cinética de eliminação não linear. Após a última dose de 30 mg, o volume de distribuição mediano em estado de equilíbrio foi de 0,15 l/kg (intervalo: 0,1-0,4 l/kg), indicando que a distribuição foi efectuada primariamente nos compartimentos do fluido extracelular e plasmático. A depuração sistémica diminuiu com a administração repetida devido a uma depuração diminuída mediada pelos receptores (i.e. perda de receptores de CD52 na periferia). Com a administração repetida e a acumulação da concentração plasmática consequente, a taxa de eliminação aproximou-se de uma cinética de ordem zero. Como tal, a semivida foi de 8 horas (intervalo: 2-32 horas) após a primeira dose de 30 mg e foi de 6 dias (intervalo: 1-14 dias) após a última dose de 30 mg. Foram atingidas concentrações em estado de equilíbrio após cerca de 6 semanas de administração. Não se observaram diferenças aparentes na farmacocinética entre homens e mulheres nem foi observado qualquer efeito aparente da idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A avaliação pré-clínica do alemtuzumab em animais limitou-se ao macaco cinomolgo devido à ausência de expressão do antigénio CD52 em espécies não primatas.

Nesta espécie, a linfocitopenia foi o efeito relacionado com o tratamento mais frequente. Observou-se um ligeiro efeito cumulativo sobre o grau de depleção de linfócitos em estudos de doses repetidas em relação aos estudos de dose única. A depleção linfocitária foi rapidamente reversível após paragem da administração. Observou-se neutropenia reversível após administração intravenosa ou subcutânea diária durante 30 dias, mas não após doses únicas ou após administração diária durante 14 dias. Os resultados da histopatologia de amostras da medula óssea não revelaram alterações importantes atribuíveis ao tratamento. Doses intravenosas únicas de 10 e de 30 mg/kg produziram uma hipotensão moderada a grave relacionada com a dose acompanhada por uma ligeira taquicardia.

Observou-se a ligação do Fab de MabCampath em tecidos linfóides e no sistema fagocitário mononuclear. Uma ligação significativa do Fab foi também observada no tracto reprodutor masculino (epidídimo, espermatozóides, vesículas seminais) e na pele.

Não foram feitas outras observações nos estudos de toxicidade acima citados que dessem informações com relevância significativa para o uso clínico.

Não foram realizados estudos em animais a curto ou a longo prazo com MabCampath para avaliar o potencial carcinogénico e mutagénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Edetato dissódico
Polissorbato 80
Cloreto de potássio
Fosfato monopotássico
Cloreto de sódio
Fosfato de sódio dibásico
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

Não se conhecem incompatibilidades com outros medicamentos. No entanto, não devem ser adicionados outros medicamentos à perfusão de MabCampath nem ser administrados em simultâneo

através da mesma linha intravenosa.

6.3 Prazo de validade

Ampola não aberta: 3 anos.

Solução reconstituída: MabCampath não contém conservantes antimicrobianos. MabCampath deve ser utilizado num período de 8 horas após a diluição. As soluções podem ser conservadas a 15°C-30°C ou refrigeradas. Tal só pode ser aceite se a preparação da solução for efectuada em condições assépticas rigorosas e a solução estiver protegida da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C)

Não congelar.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampola de vidro de Tipo I transparente, contendo 3 ml de concentrado.

Tamanho das embalagens: caixa de 3 ampolas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O conteúdo da ampola deve ser inspeccionado quanto à presença de partículas e alteração da cor antes da administração. Se existirem partículas ou se o concentrado tiver cor, então a ampola não deve ser utilizada.

MabCampath não contém conservantes antimicrobianos, portanto, recomenda-se que MabCampath seja preparado para perfusão intravenosa utilizando técnicas assépticas e que a solução diluída para perfusão seja administrada num período de 8 horas após a preparação e protegida da luz. A quantidade necessária do conteúdo da ampola deve ser adicionada através de um filtro estéril, de baixa ligação às proteínas, sem fibras, de 5 µm a 100 ml de uma solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou de uma solução para perfusão de glucose (5%). O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução. Deve ter-se cuidado para assegurar a esterilidade da solução preparada especialmente porque não contém conservantes antimicrobianos.

Não devem ser adicionados outros medicamentos à solução para perfusão intravenosa de MabCampath nem devem ser perfundidos simultaneamente através da mesma via intravenosa (ver secção 4.5).

Devem tomar-se precauções durante a manipulação e preparação da solução de MabCampath. Recomenda-se o uso de luvas de látex e de óculos de protecção para evitar a exposição em caso de quebra da ampola ou de qualquer outro derrame accidental. As mulheres que estão grávidas ou que estão a tentar engravidar não devem manipular MabCampath.

Devem ser seguidos os procedimentos de manipulação e eliminação correctos. Os derrames ou os resíduos devem ser eliminados por incineração.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/193/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 06/07/2001
Data da última renovação: 10/07/2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

MabCampath 30 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml contém 30 mg de alemtuzumab

Cada frasco para injectáveis contém 30 mg de alemtuzumab

Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 kappa humanizado produzido por engenharia genética, específico de uma glicoproteína (CD52) 21-28 kD da superfície celular dos linfócitos. O anticorpo é produzido por cultura de uma suspensão de células de mamíferos (Ovário do Hamster Chinês) num meio nutritivo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Concentrado incolor a ligeiramente amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

MabCampath está indicado para o tratamento de doentes com leucemia linfocítica crónica das células B (LLC-B), nos quais não é apropriado fazer quimioterapia de combinação com fludarabina.

4.2 Posologia e modo de administração

MabCampath deve ser administrado sob a vigilância de um médico com experiência no uso de terapêutica anticancerosa.

Posologia

Durante a primeira semana de tratamento, MabCampath deve ser administrado em doses crescentes: 3 mg no dia 1, 10 mg no dia 2 e 30 mg no dia 3, desde que cada dose seja bem tolerada. Em seguida, a dose recomendada é de 30 mg por dia, administrada 3 vezes por semana em dias alternados até um máximo de 12 semanas.

Na maioria dos doentes, o aumento da dose até 30 mg pode ser efectuado em 3-7 dias. No entanto, se ocorrerem reacções adversas agudas moderadas a graves tais como hipotensão, calafrios, febre, dificuldade respiratória, arrepios, erupções cutâneas e broncospasmo (algumas das quais podem ser devidas à libertação de citoquinas) nos níveis de dose de 3 mg ou de 10 mg, então estas doses devem ser repetidas diariamente até serem bem toleradas antes de se tentar iniciar o aumento ulterior da dose (ver secção 4.4).

A duração mediana do tratamento foi de 11,7 semanas para os doentes de primeira linha e 9,0 semanas para os doentes tratados anteriormente.

Assim que um doente satisfizer todos os critérios laboratoriais e clínicos de uma resposta completa, MabCampath deve ser interrompido e o doente monitorizado. Se um doente melhorar (i.e obtém uma resposta parcial ou doença estável) e depois atingir um nível de estabilização sem qualquer melhoria adicional durante 4 semanas ou mais, então MabCampath deve ser interrompido e o doente

monitorizado. A terapêutica deve ser interrompida se houver indícios de progressão da doença.

Medicamentos concomitantes

Pré-medicação

Os doentes devem ser pré-medicados com esteróides orais ou intravenosos, um anti-histamínico e um analgésico apropriados 30-60 minutos antes de cada perfusão de MabCampath durante o aumento da dose e conforme clinicamente indicado daí em diante (ver secção 4.4).

Antibióticos profiláticos

Devem ser administrados por rotina antibióticos e antivíricos a todos os doentes durante todo o tratamento e após este (ver secção 4.4).

Normas orientadoras para alteração da dose

Não se recomendam alterações da dose na linfopenia grave dado o mecanismo de acção de MabCampath.

No caso de infecção grave ou de toxicidade hematológica grave, MabCampath deve ser interrompido até se resolver o efeito. Recomenda-se que MabCampath seja interrompido nos doentes cuja contagem plaquetária diminua para $< 25.000/\mu\text{l}$ ou cuja contagem absoluta de neutrófilos (CAN) diminua para $< 250/\mu\text{l}$. MabCampath pode ser reinstituído após resolução da infecção ou toxicidade. MabCampath deve ser descontinuado permanentemente se aparecer anemia auto-imune ou trombocitopenia auto-imune. O quadro seguinte indica em linhas gerais o procedimento recomendado para modificação das doses após ocorrência de toxicidade hematológica durante a terapêutica:

<u>Valores hematológicos</u>	<u>Alteração da dose*</u>
CAN < 250/μl e/ou contagem de plaquetas ≤25.000/μl	
Para a primeira ocorrência:	Suspender a terapêutica com MabCampath. Reinstituir MabCampath a 30 mg quando CAN ≥ 500/μl e contagem de plaquetas ≥ 50.000/μl.
Para a segunda ocorrência:	Suspender a terapêutica com MabCampath. Reinstituir MabCampath a 10 mg quando CAN ≥ 500/μl e contagem de plaquetas ≥ 50.000/μl.
Para a terceira ocorrência:	Interromper a terapêutica com MabCampath.
Redução ≥ 50% do valor inicial em doentes que estão a iniciar terapêutica com uma CAN inicial ≤ 250/μl e/ou uma contagem de plaquetas inicial ≤ 25.000/μl	
Para a primeira ocorrência:	Suspender a terapêutica com MabCampath. Reinstituir MabCampath a 30 mg quando o(s) valor(es) voltar(em) ao normal.
Para a segunda ocorrência:	Suspender a terapêutica com MabCampath. Reinstituir MabCampath a 10 mg quando o(s) valor(es) voltar(em) ao normal.
Para a terceira ocorrência:	Interromper a terapêutica com MabCampath.

*Se o atraso entre as administrações for ≥7 dias, iniciar a terapêutica com MabCampath a 3 mg e aumentar progressivamente para 10 mg e depois para 30 mg, de acordo com o tolerado.

Populações especiais

Idosos (com mais de 65 anos)

As recomendações são como as acima indicadas para adultos. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal ou hepático

Não foram realizados estudos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de MabCampath em crianças com menos de 17 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

A solução MabCampath deve ser preparada segundo as instruções fornecidas na secção 6.6. Todas as doses devem ser administradas por perfusão intravenosa durante cerca de 2 horas

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao alemtuzumab, a proteínas de origem murina ou a qualquer um dos excipientes.
- Infecções sistémicas activas.
- VIH.
- Segundas neoplasias activas.
- Gravidez.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As reacções adversas agudas, que podem ocorrer durante o aumento inicial da dose e algumas das quais podem ser devidas à libertação de citoquinas, incluem hipotensão, arrepios/calafrios, febre, dificuldade respiratória e erupções cutâneas. Reacções adicionais incluem náuseas, urticária, vômitos, fadiga, dispneia, cefaleias, prurido, diarreia e broncospasmo. A frequência das reacções à perfusão foi mais elevada durante a primeira semana de terapêutica e diminuiu durante a segunda ou terceira semana de tratamento, nos doentes tratados com MabCampath, tanto como terapêutica de primeira linha como em doentes tratados anteriormente.

Se estas reacções forem moderadas a graves, então a posologia deve ser continuada no mesmo nível antes de cada aumento da dose, com pré-medicação apropriada, até cada dose ser bem tolerada. Se a terapêutica for suspensa durante mais de 7 dias, MabCampath deve ser reinstituído com um aumento gradual da dose.

Ocorreu hipotensão transitória em doentes medicados com MabCampath. Devem tomar-se precauções ao tratar doentes com doença cardíaca isquémica, angina e/ou em doentes a tomar um medicamento anti-hipertensivo. Nesta população de doentes, foram observados enfarte do miocárdio e paragem cardíaca em associação com a perfusão com MabCampath.

A avaliação e monitorização contínuas da função cardíaca (por exemplo ecocardiografia, frequência cardíaca e peso corporal) devem ser consideradas em doentes anteriormente tratados com agentes potencialmente cardiotoxicos.

É recomendado que os doentes sejam pré-medicados com esteróides por via oral ou intravenosa, 30 - 60 minutos antes de cada perfusão de MabCampath durante o aumento da dose e conforme indicação clínica. Os esteróides podem ser interrompidos, conforme apropriado, assim que se tiver efectuado o aumento da dose. Além disso, podem ser administrados um anti-histamínico oral, por exemplo 50 mg de difenidramina, e um analgésico, por exemplo 500 mg de paracetamol. Se persistirem reacções agudas à perfusão, pode prolongar-se a duração da perfusão até 8 horas desde a altura da reconstituição de MabCampath em solução para perfusão.

Ocorre inevitavelmente uma depleção linfocitária profunda, um efeito farmacológico esperado de MabCampath, que pode ser prolongada. As contagens das células T CD4 e CD8 começam a aumentar a partir das semanas 8-12 durante o tratamento e continuam a recuperar durante vários meses após a interrupção do tratamento. Nos doentes a receber MabCampath como terapêutica de primeira linha, a recuperação da contagem de CD4+ para ≥ 200 células/ μ l ocorreu 6 meses pós-tratamento; contudo, aos 2 meses pós-tratamento a mediana foi de 183 células/ μ l. Nos doentes anteriormente tratados a receberem MabCampath, o tempo mediano para atingir um nível de 200 células/ μ l é de 2 meses após a última perfusão com MabCampath, mas pode demorar mais de 12 meses para se aproximar dos níveis pré-tratamento. Isto pode predispor os doentes a infecções oportunistas. Recomenda-se vivamente que seja iniciada profilaxia anti-infecciosa (exemplo trimetoprim/sulfametoxazol 1 comprimido duas vezes por dia, 3 vezes por semana, ou outra profilaxia contra a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PPC) e um agente anti-herpético oral eficaz, tal como o famciclovir, 250 mg duas vezes por dia) durante a terapêutica e por um período mínimo de 2 meses após terminar o tratamento com MabCampath ou até a contagem de CD4+ ter recuperado para 200 células/ μ l ou mais, consoante a que for mais tarde.

O potencial para um risco aumentado de complicações relacionadas com a infecção pode existir após o tratamento com múltiplos agentes quimioterápicos ou biológicos.

Devido ao potencial para Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Pós-Transfusional (DECHPT) recomenda-se que os doentes que foram tratados com MabCampath recebam produtos derivados do sangue irradiados.

A virémia por Citomegalovírus (CMV) assintomática, laboratorialmente positiva, não deve ser necessariamente considerada uma infecção grave que exija a interrupção da terapêutica. Devem efectuar-se avaliações clínicas contínuas da infecção por CMV sintomática durante o tratamento com

MabCampath e até, pelo menos, 2 meses após concluído o tratamento.

Ocorre muito frequentemente uma neutropenia transitória de grau 3 ou 4 por volta das semanas 5-8 após o início do tratamento. Ocorre muito frequentemente uma trombocitopenia transitória de grau 3 ou 4 durante as primeiras 2 semanas da terapêutica, começando depois a melhorar na maioria dos doentes. Portanto, está indicada a monitorização hematológica dos doentes. No caso de se desenvolver uma toxicidade hematológica grave, o tratamento com MabCampath deve ser interrompido até o efeito se resolver. O tratamento pode ser reinstituído após resolução da toxicidade hematológica (ver secção 4.2). MabCampath deve ser permanentemente suspenso se aparecer trombocitopenia auto-imune ou anemia auto-imune.

Devem ser efectuados hemogramas completos e contagens plaquetárias em intervalos regulares durante a terapêutica com MabCampath e mais frequentemente em doentes que desenvolvam citopenias.

Não se propõe que seja efectuada a monitorização regular e sistemática da expressão do CD52 como prática médica de rotina. Contudo, no caso de se considerar a repetição do tratamento, será prudente confirmar a presença da expressão do CD52. Não se observou perda da expressão do CD52 por volta da altura da progressão da doença ou morte com base nos dados obtidos dos doentes de primeira linha tratados com MabCampath.

Os doentes podem ter reacções alérgicas ou de hipersensibilidade a MabCampath e a anticorpos monoclonais murinos ou quiméricos.

São necessários medicamentos para o tratamento de reacções de hipersensibilidade, bem como preparação para a instituição de medidas de emergência no caso de uma reacção durante a administração (ver secção 4.2).

Os homens e mulheres com potencial de procriação devem utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento e durante 6 meses após a terapêutica com MabCampath (ver as secções 4.6 e 5.3).

Não foram realizados estudos que abordem especificamente o efeito da idade na disponibilidade e toxicidade de MabCampath. Em geral, os doentes mais velhos (com mais de 65 anos) têm uma menor tolerância à terapêutica citotóxica do que os indivíduos mais jovens. Como a LLC ocorre normalmente neste grupo etário mais velho, estes doentes deve ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.2). Nos estudos com doentes de primeira linha e anteriormente tratados não se observaram diferenças substanciais na segurança e eficácia relacionadas com a idade; contudo, o tamanho das bases de dados é limitado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Embora não se tenham efectuado estudos formais de interacções medicamentosas com MabCampath, não existem interacções conhecidas clinicamente significativas de MabCampath com outros medicamentos. Como MabCampath é uma proteína recombinante humanizada, não é de se esperar uma interacção medicamentosa mediada pelo P450. Contudo, recomenda-se que MabCampath não seja administrado num período de 3 semanas após administração de outros agentes quimioterápicos.

Embora não tenha sido estudado, recomenda-se que os doentes não tomem vacinas víricas vivas durante, pelo menos, 12 meses após a terapêutica com MabCampath. Não foi estudada a capacidade de produzir uma resposta primária ou humoral anamnésica a qualquer vacina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

MabCampath está contra-indicado durante a gravidez. Sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária; MabCampath também pode atravessar a barreira placentária e, deste modo, causar uma potencial depleção linfocitária das células B e T fetais. Não foram realizados estudos da reprodução em animais com MabCampath. Não se sabe se MabCampath pode causar lesão fetal quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afectar a capacidade reprodutora.

Os homens e mulheres com potencial de procriação devem utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento e durante 6 meses após a terapêutica com MabCampath (ver secção 5.3).

Amamentação

Não se sabe se MabCampath é excretado no leite humano. Caso o tratamento seja necessário, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento e durante pelo menos 4 semanas após a terapêutica com MabCampath.

Fertilidade

Não existem estudos definitivos do MabCampath que avaliem o respectivo impacto na fertilidade. Não se sabe se o MabCampath pode afectar a capacidade de reprodução humana (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, deve ter-se cuidado visto terem sido notificadas confusão e sonolência.

4.8 Efeitos indesejáveis

As tabelas abaixo descrevem reacções adversas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA (MedDRA SOCs). As frequências baseiam-se em dados obtidos dos ensaios clínicos. É utilizado o termo MedDRA mais adequado para descrever uma certa reacção, assim como os seus sinónimos e afecções relacionadas.

As frequências são definidas como: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$). Não estão disponíveis informações para acontecimentos que ocorram com uma frequência mais baixa, devido às dimensões da população estudada; n = 147 para os doentes tratados em primeira linha e n = 149 para os doentes tratados anteriormente.

As reacções adversas mais frequentes com o MabCampath são: reacções à perfusão (pirexia, arrepios, hipotensão, urticária, náusea, erupção cutânea, taquicardia e dispneia), citopenias (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia), infecções (viremia por citomegalovírus, infecção por citomegalovírus, outras infecções), sintomas gastrointestinais (náuseas, emese, dor abdominal) e sintomas neurológicos (insónias, ansiedade). As reacções adversas graves mais frequentes são citopenias, reacções à perfusão e imunossupressão/infecções.

Efeitos indesejáveis em doentes de primeira linha

Os dados de segurança dos doentes com LLC-B de primeira linha baseiam-se em reacções adversas que ocorreram em estudo com 147 doentes incluídos num estudo aleatorizado e controlado com MabCampath como agente único, administrado numa dose de 30 mg por via intravenosa, três vezes por semana, até 12 semanas, incluindo o período de aumento da dose. Aproximadamente 97% dos doentes de primeira linha apresentaram reacções adversas; as reacções mais frequentemente notificadas nos doentes de primeira linha ocorreram geralmente na primeira semana de terapêutica.

Os efeitos indesejáveis observados durante o tratamento ou num período de 30 dias após a conclusão do tratamento com MabCampath são apresentados por ordem decrescente da gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infecções e infestações	Virémia por citomegalovírus	Pneumonia	Sépsis
	Infecção por citomegalovírus	Bronquite	Bacteriemia estafilocócica
		Faringite	Tuberculose
		Candidíase oral	Broncopneumonia
			Herpes oftálmico
			Infecção por estreptococos beta-hemolíticos
			Candidíase
			Candidíase genital
			Infecção do tracto urinário
			Cistite
			Tínea corporal
			Nasofaringite
			Rinite
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia febril	Agranulocitose
		Neutropenia	Linfopenia
		Leucopenia	Linfadenopatia
		Trombocitopenia	Epistáxis
		Anemia	
Doenças do sistema imunitário			Reacção anafiláctica
			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do peso	Síndrome de lise tumoral
			Hiperglicemia
			Diminuição das proteínas totais
			Anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade	
Doenças do sistema nervoso		Síncope	Vertigens
		Tonturas	
		Tremores	
		Parestesia	
		Hipoestesia	
		Cefaleias	
Afecções oculares			Conjuntivite
Cardiopatias		Cianose	Paragem cardíaca
		Bradicardia	Enfarte do miocárdio
		Taquicardia	Angina de peito
		Taquicardia sinusal	Fibrilhação auricular
			Arritmia supraventricular
			Bradicardia sinusal
			Extrassístoles

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
			supraventriculares
Vasculopatias	Hipotensão	Hipertensão	Hipotensão ortostática
			Afrontamentos
			Rubores
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Broncospasmo	Hipóxia
		Dispneia	Derrame pleural
			Disfonia
			Rinorreia
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos	Oclusão intestinal
		Dor abdominal	Desconforto oral
			Desconforto gástrico
			Diarreia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária	Dermatite alérgica	Erupção cutânea prurítica
	Erupção cutânea	Prurido	Erupção cutânea macular
		Hiperidrose	Erupção cutânea eritematosa
		Eritema	Dermatite
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgias	Dores nos ossos
		Dores musculoesqueléticas	Artralgia
		Lombalgias	Dor musculoesquelética no peito
			Espasmos musculares
Doenças renais e urinárias			Diminuição da saída de urina
			Disúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Febre	Fadiga	Inflamação das mucosas
	Arrepios	Astenia	Eritema no local de perfusão
			Edema localizado
			Edema no local de perfusão
			Mal-estar

Foram notificadas reacções agudas à perfusão incluindo febre, arrepios, náuseas, vômitos, hipotensão, fadiga, erupção cutânea, urticária, dispneia, cefaleias, prurido e diarreia. A maioria destas reacções tem gravidade ligeira a moderada. As reacções agudas à perfusão ocorrem geralmente durante a primeira semana de terapêutica e diminuem substancialmente daí em diante. Após a primeira semana de terapêutica, as reacções à perfusão de graus 3 e 4 são pouco frequentes.

Efeitos indesejáveis em doentes tratados anteriormente

Os dados de segurança dos doentes com LLC-B tratados anteriormente baseiam-se em 149 doentes incluídos em estudos com um único braço com MabCampath (Estudos 1, 2 e 3). É expectável que mais de 80% dos doentes previamente tratados possam vir a ter reacções adversas; as reacções mais frequentemente notificadas ocorrem geralmente durante a primeira semana de terapêutica

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infecções e infestações	Sépsis	Infecção por citomegalovírus	Infecção bacteriana
	Pneumonia	Infecção por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Infecção viral
	Herpes simplex	Pneumonite	Dermatite fúngica
		Infecção fúngica	Laringite
		Candidíase	Rinite
		Herpes zoster	Onicomomicose
		Abcesso	
		Infecção do tracto urinário	
		Sinusite	
		Bronquite	
		Infecção do tracto respiratório superior	
	Faringite		
	Infecção		
Neoplasias, benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Afecção tipo linfoma
Doenças do sangue e do sistema linfático	Granulocitopenia	Neutropenia febril	Aplasia da medula óssea
	Trombocitopenia	Pancitopenia	Coagulação intravascular disseminada
	Anemia	Leucopenia	Anemia hemolítica, Haptoglobina diminuída
		Linfopenia	Depressão da medula óssea
		Púrpura	Epistáxis
			Hemorragia das gengivas
			Testes hematológicos anormais
Doenças do sistema imunitário			Reacção alérgica
			Reacções anafilácticas graves e outras reacções de hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	Hiponatrémia	Hipocaliémia
		Hipocalcémia	Diabetes mellitus agravada
		Diminuição do peso	
		Desidratação	
		Sede	
Perturbações do foro psiquiátrico		Confusão	Despersonalização
		Ansiedade	Perturbações da personalidade
		Depressão	Pensamentos anormais
		Sonolência	Impotência
		Insónia	Nervosismo
Doenças do sistema	Cefaleias	Vertigens	Síncope

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
nervoso		Tonturas	Andar anormal
		Tremores	Distonia
		Parestesia	Hiperestesia
		Hipoestesia	Neuropatia
		Hipercinesia	Alteração do paladar
		Perda do paladar	
Afecções oculares		Conjuntivite	Endoftalmite
Afecções do ouvido e do labirinto			Surdez
			Tinido
Cardiopatias		Palpitações	Paragem cardíaca
		Taquicardia	Enfarte do miocárdio
			Fibrilhação auricular
			Taquicardia supraventricular
			Arritmia
			Bradicardia
Vasculopatias	Hipotensão	Hipertensão	Isquemia periférica
		Vasospasmo	
		Rubores	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Hipóxia	Estridor
		Hemoptise	Aperto na garganta
		Broncospasmo	Infiltração pulmonar
		Tosse	Derrame pleural
			Diminuição dos sons respiratórios
			Afecção respiratória
Doenças gastrointestinais	Vómitos	Hemorragia gastrointestinal	Gastroenterite
	Náuseas	Estomatite ulcerosa	Ulceração da língua
	Diarreia	Estomatite	Gengivite
		Dor abdominal	Soluços
		Dispepsia	Erução
		Obstipação	Boca seca
		Flatulência	
Afecções hepatobiliares		Função hepática anormal	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Erupção vesicular	Erupção cutânea máculo-papular
	Urticária	Erupção cutânea eritematosa	Afecção cutânea
	Erupção cutânea		
	Hiperidrose		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia	Dores nas pernas
		Mialgias	Hipertonia
		Dores esqueléticas	
		Lombalgias	
Doenças renais e urinárias			Hematúria
			Incontinência urinária
			Fluxo urinário diminuído
			Poliúria

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
			Função renal anormal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Arrepios	Dor torácica	Edema pulmonar
	Febre	Sintomas tipo gripe	Edema periférico
	Fadiga	Mucosite	Edema periorbital
		Edema da boca	Ulceração da mucosa
		Edema	Equimose no local de perfusão
		Astenia	Dermatite no local de perfusão
		Mal-estar	Dor no local de perfusão
		Sensação de alteração da temperatura	
		Reacção no local de perfusão	
	Dores		

Efeitos indesejáveis observados durante a vigilância pós-comercialização

Reacções à perfusão: Foram observadas reacções graves e por vezes fatais, incluindo broncospasmo, hipóxia, síncope, infiltrados pulmonares, síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), paragem respiratória, enfarte do miocárdio, arritmias, insuficiência cardíaca aguda e paragem cardíaca. Foram notificadas reacções anafiláticas graves e outras reacções de hipersensibilidade, incluindo choque anafilático e angioedema, no seguimento da administração de MabCampath. Estes sintomas podem ser melhorados ou evitados se se utilizar a pré-medicação e o aumento gradual da dose (ver secção 4.4).

Infeções e infestações: Durante a vigilância pós-comercialização ocorreram infeções graves e por vezes fatais: virais (por exemplo adenovírus, parainfluenza, hepatite B, leucoencefalopatia progressiva multifocal (LPM)), bacterianas (incluindo tuberculose e micobacterioses atípicas, nocardiose), por protozoários (por exemplo toxoplasma gondii) e fúngicas (por exemplo mucormicose rinocerebral), incluindo as devidas à reactivação de infeções latentes. O tratamento profilático anti-infeccioso recomendado parece ser eficaz para reduzir o risco de PPC e infeções herpéticas. (ver secção 4.4).

Foram notificadas doenças linfoproliferativas associadas ao VEB, por vezes fatais.

Doenças do sangue e do sistema linfático: Foram notificadas reacções hemorrágicas graves.

Doenças do sistema imunitário: Foram notificados fenómenos auto-ímmunes graves e por vezes fatais, incluindo anemia hemolítica auto-ímmune, trombocitopenia auto-ímmune, anemia aplástica, síndrome de Guillain Barré e respectiva forma crónica, poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica. Também foi observado teste de Coombs positivo. Foi também notificada Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Pós-Transfusional (DECHPT)

Doenças do metabolismo e da nutrição: Foi notificada síndrome de lise tumoral com desfecho fatal.

Doenças do sistema nervoso: Ocorreu hemorragia intracraniana com desfecho fatal em doentes com trombocitopenia.

Cardiopatias: Falência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e fracção de ejeção reduzida foram relatados em doentes anteriormente tratados com agentes potencialmente cardiotoxicos.

4.9 Sobredosagem

Doentes receberam doses unitárias repetidas até 240 mg de MabCampath. A frequência de efeitos adversos de grau 3 ou 4, como febre, hipotensão e anemia, pode ser mais elevada nestes doentes. Não existe nenhum antídoto específico conhecido para o MabCampath. O tratamento consiste na interrupção de MabCampath e em medidas terapêuticas de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC04.

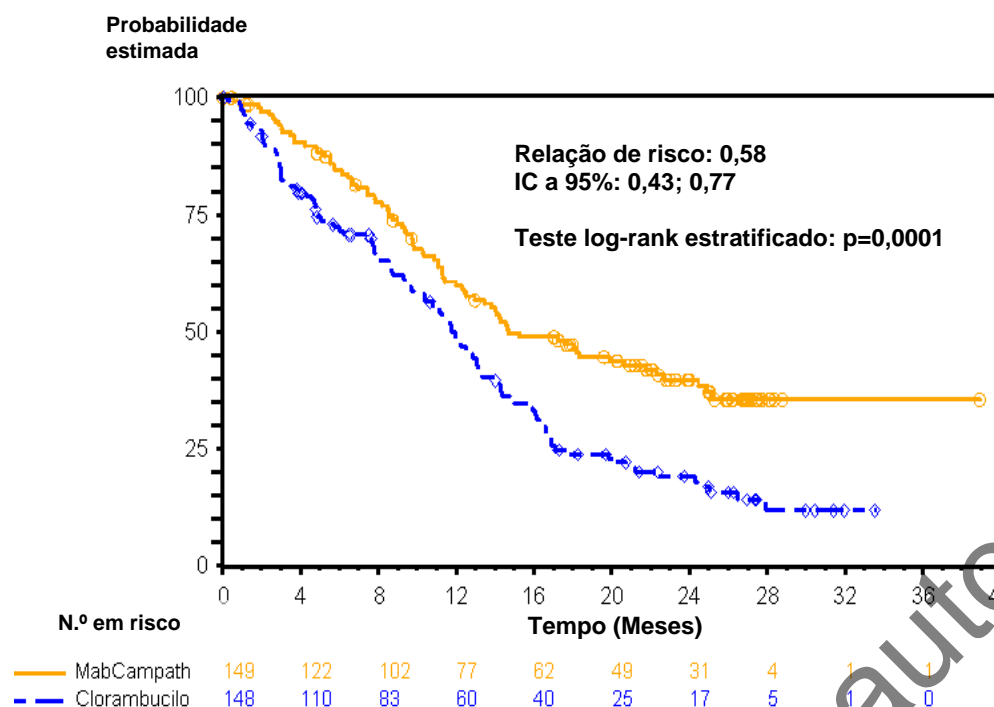
Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 kappa humanizado produzido por engenharia genética, específico da glicoproteína (CD52) 21-28 kD da superfície celular de linfócitos expressa principalmente na superfície celular dos linfócitos B e T do sangue periférico normais e malignos. Alemtuzumab foi produzido através da inserção de seis regiões determinantes da complementaridade de um anticorpo monoclonal IgG2a de rato numa molécula da imunoglobulina IgG1 humana.

Alemtuzumab causa lise de linfócitos por ligação a CD52, um antigénio altamente expresso, não modulador, que está presente na superfície celular de praticamente todos os linfócitos B e T assim como de monócitos, timócitos e macrófagos. O anticorpo medeia a lise de linfócitos através da fixação do complemento e da citotoxicidade por mediação celular dependente dos anticorpos. O antigénio foi detectado numa pequena percentagem (< 5%) de granulócitos mas não em eritrócitos nem em plaquetas. Parece que alemtuzumab não lesa as células-mãe ou células progenitoras hematopoiéticas.

Doentes com LLC-B de primeira linha

A segurança e eficácia de MabCampath foram avaliadas num ensaio de Fase 3, aberto, aleatorizado e comparativo em doentes com LLC-B, estadio I-IV de Rai, de primeira linha (não tratados anteriormente) que requeriam terapêutica (Estudo 4). MabCampath demonstrou ser superior ao clorambucilo, conforme medido pelo objectivo final principal de sobrevivência sem progressão (SSP) (ver Figura 1).

Figura 1: Sobrevivência sem progressão no estudo de primeira linha (por grupo de tratamento)



Os objectivos secundários incluíam as taxas de resposta completa (RC) e resposta global (RC ou resposta parcial) utilizando os critérios de NCIWG de 1996, a duração da resposta, o tempo até ao tratamento alternativo e a segurança dos dois braços de tratamento.

Resumo da população de doentes de primeira linha e resultados

	Revisão independente da taxa de resposta e duração		
	MabCampath n=149	Clorambucilo n=148	Valor de P
Idade Mediana (Anos)	59	60	Não aplicável
Doença de Estadio III/IV de Rai	33,6%	33,1%	Não aplicável
Taxa Global de Resposta	83,2%	55,4%	<0,0001*
Resposta Completa	24,2%	2,0%	<0,0001*
DRM negativa****	7,4%	0,0%	0,0008*
Resposta Parcial	59,1%	53,4%	Não aplicável
Duração da Resposta**, RC ou RP (Meses)	N=124 16,2	N=82 12,7	Não aplicável
Mediana de K-M (Intervalo de Confiança a 95%)	(11,5; 23,0)	(10,2; 14,3)	
Tempo até ao Tratamento Alternativo (Meses)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***
Mediana de K-M (Intervalo de Confiança a 95%)			

*Teste do chi quadrado de Pearson ou Teste Exacto

** Duração da melhor resposta

*** Teste log-rank estratificado por grupo de Rai (Estadios I-II vs III-IV)

**** Por fluxo de 4 cores

Análise citogenética nos doentes com LLC-B de primeira linha:

Tem sido crescentemente reconhecido que o perfil citogenético da LLC-B proporciona uma importante informação prognóstica e pode prever a resposta a certas terapêuticas. Dos doentes de primeira linha (n=282) dos quais se obtiveram dados citogenéticos (FISH) no início (*baseline*) no Estudo 4, detectaram-se aberrações cromossômicas em 82%, tendo-se detectado um cariótipo normal em 18%. As aberrações cromossômicas foram categorizadas de acordo com o modelo hierárquico de Döhner. Nos doentes de primeira linha tratados com MabCampath ou com clorambucilo, houve 21 doentes com a deleção 17p, 54 doentes com a deleção 11q, 34 doentes com trissomia 12, 51 doentes com cariótipo normal e 67 doentes com a deleção 13q única.

A taxa global de resposta (TGR) foi superior nos doentes com qualquer deleção 11q (87% v 29%; $p < 0,0001$) ou deleção única 13q (91% v 62%; $p = 0,0087$) tratados com MabCampath em comparação com o clorambucilo. Observou-se uma tendência para uma melhor TGR nos doentes com a deleção 17p tratados com MabCampath (64% v 20%; $p = 0,0805$). As remissões completas foram também superiores nos doentes com a deleção única 13q tratados com MabCampath (27% v 0%; $p = 0,0009$). A SSP mediana foi superior nos doentes com a deleção única 13q tratados com MabCampath (24,4 v 13,0 meses; $p = 0,0170$ estratificado por Estadio de Rai). Observou-se uma tendência para uma SSP melhor nos doentes com a deleção 17p, trissomia 12 e cariótipo normal que não atingiu significância devido ao tamanho pequeno da amostra.

Avaliação do CMV por PCR:

No ensaio aleatorizado e controlado em doentes de primeira linha (Estudo 4), os doentes no braço de MabCampath foram testados semanalmente para pesquisa do CMV por ensaio com PCR (reação em cadeia da polimerase) desde o início até ao fim da terapêutica, e a cada 2 semanas durante os 2 primeiros meses após a terapêutica. Neste estudo, foi comunicado CMV assintomático, positivo apenas na PCR, em 77/147 (52,4%) doentes tratados com MabCampath; a infecção sintomática por CMV foi notificada menos frequentemente em 23/147 doentes tratados com MabCampath (16%). No braço de MabCampath 36/77 (46,8%) doentes com CMV assintomático, positivo para PCR, receberam terapêutica antiviral e 47/77 (61%) destes doentes interromperam a terapêutica com MabCampath. A presença de CMV assintomático, positivo na PCR, ou de infecção sintomática por CMV, positiva na PCR durante o tratamento com MabCampath não teve um impacto mensurável na sobrevivência sem progressão (SSP).

Doentes com LLC-B tratados anteriormente:

A determinação da eficácia de MabCampath baseia-se nas taxas globais de resposta e de sobrevivência. Os dados disponíveis obtidos em três estudos não controlados sobre LLC-B estão resumidos na tabela seguinte:

Parâmetros de eficácia	Estudo 1	Estudo 2	Estudo 3
Número de Doentes	93	32	24
Grupo de Diagnóstico	Doentes com LLC-B que receberam um agente alquilante e que não responderam à fludarabina	Doentes com LLC-B que não responderam ou que recidivaram após tratamento com quimioterapia convencional	Doentes com LLC-B (juntamente com um doente com LPL) que não responderam ou que recidivaram após tratamento com fludarabina
Idade Mediana (anos)	66	57	62
Características da Doença (%)			
Estadio III/IV de Rai	76	72	71
Sintomas B	42	31	21
Terapêuticas Anteriores (%):			
Agentes alquilantes	100	100	92

Parâmetros de eficácia	Estudo 1	Estudo 2	Estudo 3
Fludarabina	100	34	100
Número de Regimes Anteriores (intervalo)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Regime Posológico Inicial	Aumento gradual de 3 para 10 para 30 mg	Aumento gradual de 10 para 30 mg	Aumento gradual de 10 para 30 mg
Regime Posológico Final	30 mg iv 3 x semana	30 mg iv 3 x semana	30 mg iv 3 x semana
Taxa de Resposta Global (%) (Intervalo de Confiança de 95%)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
Resposta Completa	2	0	0
Resposta Parcial	31	21	29
Duração Mediana da Resposta (meses) (Intervalo de Confiança de 95%)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Tempo Mediano até à Resposta (meses) (Intervalo de Confiança de 95%)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Sobrevivência Sem Progressão (meses) (Intervalo de Confiança de 95%)	4 (3 - 5)	5 (3 - 7)	7 (3 - 9)
Sobrevivência (meses): (Intervalo de Confiança de 95%)			
Todos os doentes	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Respondedores	33 (26-NA)	44 (28-NA)	36 (19-NA)

NA = não atingido

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética foi caracterizada em doentes com leucemia linfocítica crónica das células B (LLC-B), não tratados anteriormente com MabCampath, e que tinham sido submetidos a terapêutica prévia mal sucedida com análogos da purina. MabCampath foi administrado por perfusão intravenosa durante 2 horas, no esquema posológico recomendado, começando numa dose de 3 mg e aumentando para 30 mg, 3 vezes por semana, durante um período de 12 semanas. A farmacocinética de MabCampath seguiu um modelo bicompartimental e apresentou uma cinética de eliminação não linear. Após a última dose de 30 mg, o volume de distribuição mediano em estado de equilíbrio foi de 0,15 l/kg (intervalo: 0,1-0,4 l/kg), indicando que a distribuição foi efectuada primariamente nos compartimentos do fluido extracelular e plasmático. A depuração sistémica diminuiu com a administração repetida devido a uma depuração diminuída mediada pelos receptores (i.e. perda de receptores de CD52 na periferia). Com a administração repetida e a acumulação da concentração plasmática consequente, a taxa de eliminação aproximou-se de uma cinética de ordem zero. Como tal, a semivida foi de 8 horas (intervalo: 2-32 horas) após a primeira dose de 30 mg e foi de 6 dias (intervalo: 1-14 dias) após a última dose de 30 mg. Foram atingidas concentrações em estado de equilíbrio após cerca de 6 semanas de administração. Não se observaram diferenças aparentes na farmacocinética entre homens e mulheres nem foi observado qualquer efeito aparente da idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A avaliação pré-clínica do alemtuzumab em animais limitou-se ao macaco cinomolgo devido à ausência de expressão do antigénio CD52 em espécies não primatas.

Nesta espécie, a linfocitopenia foi o efeito relacionado com o tratamento mais frequente. Observou-se um ligeiro efeito cumulativo sobre o grau de depleção de linfócitos em estudos de doses repetidas em relação aos estudos de dose única. A depleção linfocitária foi rapidamente reversível após paragem da administração. Observou-se neutropenia reversível após administração intravenosa ou subcutânea diária durante 30 dias, mas não após doses únicas ou após administração diária durante 14 dias. Os resultados da histopatologia de amostras da medula óssea não revelaram alterações importantes atribuíveis ao tratamento. Doses intravenosas únicas de 10 e de 30 mg/kg produziram uma hipotensão moderada a grave relacionada com a dose acompanhada por uma ligeira taquicardia.

Observou-se a ligação do Fab de MabCampath em tecidos linfóides e no sistema fagocitário

mononuclear. Uma ligação significativa do Fab foi também observada no tracto reprodutor masculino (epidídimo, espermatozóides, vesículas seminais) e na pele.

Não foram feitas outras observações nos estudos de toxicidade acima citados que dessem informações com relevância significativa para o uso clínico.

Não foram realizados estudos em animais a curto ou a longo prazo com MabCampath para avaliar o potencial carcinogénico e mutagénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Edetato dissódico
Polissorbato 80
Cloreto de potássio
Fosfato monopotássico
Cloreto de sódio
Fosfato de sódio dibásico
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

Não se conhecem incompatibilidades com outros medicamentos. No entanto, não devem ser adicionados outros medicamentos à perfusão de MabCampath nem ser administrados em simultâneo através da mesma linha intravenosa.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis não aberto: 3 anos.

Solução reconstituída: MabCampath não contém conservantes antimicrobianos. MabCampath deve ser utilizado num período de 8 horas após a diluição. As soluções podem ser conservadas a 15°C-30°C ou refrigeradas. Tal só pode ser aceite se a preparação da solução for efectuada em condições assépticas rigorosas e a solução estiver protegida da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Não congelar.
Manter na embalagem original para proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de vidro de tipo I transparente, contendo 1 ml de concentrado.

Tamanho das embalagens: caixa de 3 frascos para injectáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O conteúdo do frasco para injectáveis deve ser inspeccionado quanto à presença de partículas e alteração da cor antes da administração. Se existirem partículas ou se o concentrado tiver cor, então o frasco para injectáveis não deve ser utilizado.

MabCampath não contém conservantes antimicrobianos, portanto, recomenda-se que MabCampath seja preparado para perfusão intravenosa utilizando técnicas assépticas e que a solução diluída para perfusão seja administrada num período de 8 horas após a preparação e protegida da luz. A quantidade necessária do conteúdo do frasco para injectáveis deve ser adicionada a 100 ml de uma solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de uma solução para perfusão de glucose (5%). O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução. Deve ter-se cuidado para assegurar a esterilidade da solução preparada especialmente porque não contém conservantes antimicrobianos.

Não devem ser adicionados outros medicamentos à solução para perfusão intravenosa de MabCampath nem devem ser perfundidos simultaneamente através da mesma via intravenosa (ver secção 4.5).

Devem tomar-se precauções durante a manipulação e preparação da solução de MabCampath. Recomenda-se o uso de luvas de látex e de óculos de protecção para evitar a exposição em caso de quebra do frasco para injectáveis ou de qualquer outro derrame acidental. As mulheres que estão grávidas ou que estão a tentar engravidar não devem manipular MabCampath.

Devem ser seguidos os procedimentos de manipulação e eliminação correctos. Os derrames ou os resíduos devem ser eliminados por incineração.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/193/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 06/07/2001
Data da última renovação: 10/07/2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Alemanha

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Bélgica

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk CB9 8PU
Reino Unido

Genzyme Ireland Ltd.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Alemanha

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado acordará os pormenores de uma brochura educativa com a Autoridade Nacional Competente.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado assegurará que todos os médicos que prescrevam MabCampath recebem um pacote com informação para o profissional de saúde contendo o seguinte:

- Brochura educativa
- Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo e Rotulagem

Elementos chave a incluir na brochura educativa

- Risco de infecções oportunistas, em particular a virémia por CMV
- Recomendação para evitar a vacinação com vacinas vivas durante, pelo menos, 12 meses após a terapêutica com MabCampath
- Risco de reacções à perfusão
 - Necessidade de pré-medicação
 - Necessidade de ter disponível tratamento para reacções de hipersensibilidade, incluindo medidas de ressuscitação, durante a administração
 - O risco de ter uma reacção à perfusão é superior durante a primeira semana de terapêutica
 - Se a reacção for moderada ou grave, a administração da dose deve continuar a ser feita ao mesmo nível (i.e. sem aumentar a dose) até cada dose ser bem tolerada
 - Se a terapêutica for suspensa durante mais de 7 dias então MabCampath deve ser reinstituído com um aumento gradual da dose
- **OUTRAS CONDIÇÕES**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado continuará a emitir Relatórios Periódicos de segurança (RPS) anualmente, a não ser que algo em contrário seja especificado pelo CHMP.

Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 3.3 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2. do Pedido da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

MabCampath 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Alemtuzumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um ml contém 10 mg de alemtuzumab.
Cada ampola contém 30 mg de alemtuzumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes:
Edetato dissódico, polissorbato 80, cloreto de potássio, fosfato monopotássico, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
3 x 3 ml por ampola
30 mg/3 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.
Leia o folheto para obter informações quanto ao prazo de validade do produto reconstituído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Não congelar.
Manter na embalagem original para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os derrames ou os resíduos devem ser eliminados por incineração

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:
Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Baixos

12. NUMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/193/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação Braille.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

AMPOLA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

MabCampath 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Alemtuzumab
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 mg/3 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

MabCampath 30 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Alemtuzumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Um ml contém 30 mg de alemtuzumab.
Cada frasco para injectáveis contém 30 mg de alemtuzumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes:

Edetato dissódico, polissorbato 80, cloreto de potássio, fosfato monopotássico, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
3 x 1 ml por frasco para injectáveis
30 mg/ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Leia o folheto para obter informações quanto ao prazo de validade do produto reconstituído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Não congelar.
Manter na embalagem original para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os derrames ou os resíduos devem ser eliminados por incineração.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:
Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Baixos

12. NUMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/193/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

MabCampath 30 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Alemtuzumab
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 mg/ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

MabCampath 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão Alemtuzumab

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é MabCampath e para que é utilizado
2. Antes de utilizar MabCampath
3. Como utilizar MabCampath
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar MabCampath
6. Outras informações

1. O QUE É MABCAMPATH E PARA QUE É UTILIZADO

MabCampath é utilizado no tratamento de doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC), um cancro dos linfócitos (um tipo de glóbulo branco). É utilizado em doentes para os quais as combinações de tratamento que incluem fludarabina (outro medicamento utilizado na leucemia) não são adequadas.

A substância activa em MabCampath, o alemtuzumab, é um anticorpo monoclonal. Um anticorpo monoclonal é um anticorpo (um tipo de proteína) que foi concebido para reconhecer e se ligar a uma estrutura específica (denominada um antígeno) que se encontra em determinadas células do corpo. Na LLC são produzidos demasiados linfócitos. O alemtuzumab foi concebido para se ligar a uma glicoproteína (uma proteína revestida com moléculas de açúcar) que se encontra na superfície dos linfócitos. Como resultado desta ligação, os linfócitos morrem, o que ajuda a controlar a LLC.

2. ANTES DE UTILIZAR MABCAMPATH

Não utilize MabCampath:

- Se tem alergia ao alemtuzumab ou a proteínas de origem idêntica ou a qualquer outro componente de MabCampath (ver secção 6 “Outras Informações”). O seu médico informá-lo-á de acordo com as circunstâncias
- Se tiver uma infecção
- Se tiver VIH
- Se tiver um segundo tumor maligno activo
- Se estiver grávida (ver também “Gravidez”).

Tome especial cuidado com MabCampath:

Quando lhe for administrado MabCampath pela **primeira vez**, pode ter efeitos secundários logo após as primeiras perfusões (ver secção 4 “Efeitos secundários possíveis”). Estes efeitos diminuirão gradualmente com a continuação do tratamento.

Também poderá receber

- **esteróides, anti-histamínicos ou analgésicos** (para tratamento da febre) para ajudar a diminuir alguns dos efeitos secundários.

A dose de MabCampath não será aumentada até os efeitos terem diminuído.

O tratamento com MabCampath pode diminuir a sua resistência natural a infecções

- podem-lhe ser administrados **antibióticos** e **antivíricos** para lhe dar uma protecção adicional.

Será examinado para detectar se tem sintomas de um determinado tipo de infecção viral chamada *CMV (citomegalovírus)* durante a terapêutica com MabCampath e durante, pelo menos, 2 meses depois.

O seu médico efectuará uma monitorização cuidadosa se

- tiver uma **doença cardíaca ou dores no peito** e/ou estiver a receber um tratamento para diminuir a **tensão arterial elevada**, porque MabCampath pode agravar estas condições. Os doentes com estas condições podem estar em risco mais elevado de sofrer um ataque cardíaco.
- tiver sido tratado anteriormente com **quimioterapias** ou **medicamentos gerais** que acarretam risco elevado de provocar danos cardíacos, o seu médico pode pretender monitorizar a sua função cardíaca (ECG, frequência cardíaca, peso corporal) enquanto está a receber MabCampath.
- tem outros efeitos secundários, com mais frequência perturbações sanguíneas por estar a tomar MabCampath. O seu médico monitorizará cuidadosamente os efeitos do tratamento e o seu progresso, examinando-o e fazendo colheitas de sangue para análise numa base regular.
- tem mais de 65 anos, pois pode ter uma maior intolerância ao medicamento do que outros doentes.

Pode ter uma **reação alérgica ou de hipersensibilidade** à solução de MabCampath, especialmente contra a proteína contida na mesma, enquanto estiver a receber a perfusão. O seu médico irá tratá-lo se isto acontecer.

Devido ao potencial de uma reacção fatal à **transfusão** de qualquer produto derivado do sangue a seguir à terapêutica com MabCampath, recomenda-se que fale com o seu médico relativamente à **irradiação de produtos derivados do sangue** antes de receber a transfusão. Deve informar o seu médico se tiver sintomas pouco comuns após uma transfusão.

MabCampath não é recomendado em crianças com menos de 17 anos de idade ou em doentes que tenham perturbações renais ou do fígado.

Ao utilizar MabCampath com outros medicamentos

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica.

Em especial, **não** lhe deve ser administrado MabCampath num período de 3 semanas depois de ter tomado outros **agentes antineoplásicos**.

Além disso, não deve ser vacinado com vacinas de vírus vivo durante o tratamento e durante pelo menos 12 meses depois de ter terminado o seu tratamento. Consulte o seu médico antes de lhe serem administradas quaisquer vacinações.

Gravidez

MabCampath não deve ser administrado a doentes que estão grávidas, pelo que, se:

- estiver grávida ou pensar que está grávida, deve informar imediatamente o seu médico.
- for uma mulher com potencial para engravidar ou um homem fértil, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes antes de iniciar o tratamento, durante o tratamento e durante 6 meses após o tratamento.

Aleitamento

Deve parar de amamentar quando começar o tratamento e não deve começar novamente a amamentar até terem decorrido pelo menos 4 semanas depois de ter terminado o tratamento e de ter consultado o seu médico sobre o assunto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram efectuados estudos sobre os efeitos de MabCampath na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, deve ser cuidadoso uma vez que foram observados casos de confusão e sonolência. Deve aconselhar-se junto do seu médico.

3. COMO UTILIZAR MABCAMPATH

MabCampath é administrado numa das suas veias através de um cateter (ver também ‘informação destinada aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde’).

Sempre que lhe for administrado MabCampath, demorará cerca de 2 horas para toda a solução entrar no seu sangue.

O tratamento com MabCampath pode continuar durante um período até **12 semanas** dependendo do seu progresso.

Durante a primeira semana, o seu médico aumentará a dose de MabCampath lentamente para reduzir a possibilidade de ter efeitos secundários e para permitir ao seu organismo tolerar melhor o MabCampath.

Se sentir efeitos secundários precoces, as doses iniciais mais baixas podem ser repetidas até os efeitos desaparecerem ou diminuírem. O médico monitorizá-lo-á cuidadosamente e decidirá quais são as quantidades apropriadas de MabCampath que lhe vai administrar durante todo o período de tratamento.

Se utilizar mais MabCampath do que deveria

O seu médico tratá-lo-á, conforme apropriado, se tiver quaisquer efeitos secundários.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, MabCampath pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

O seu médico pode administrar-lhe outros medicamentos ou mudar a dose para ajudar a diminuir quaisquer efeitos secundários (ver secção 2 “Tome especial cuidado”).

Ocorreram **efeitos secundários graves**, incluindo dificuldade em respirar, inflamação dos pulmões, falta de ar extrema, desmaio, ataque cardíaco, níveis baixos dos glóbulos vermelhos e das plaquetas sanguíneas, infecções, hemorragia no cérebro (hemorragia intracraniana) com evolução fatal. As doenças relacionadas com um sistema imunitário demasiado activo em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo podem levar a níveis baixos dos glóbulos vermelhos e das plaquetas sanguíneas, e/ou níveis baixos dos glóbulos brancos, e doenças nervosas, e estas também podem ser fatais. **Informe o seu médico imediatamente se tiver algum destes efeitos secundários.**

Além disso, foram comunicados testes que indicam a presença de anticorpos que podem destruir os glóbulos vermelhos (teste de Coombs).

Efeitos secundários **muito frequentes** (observados em pelo menos 1 em cada 10 doentes tratados em ensaios clínicos):

Normalmente, um ou mais destes efeitos ocorre durante a primeira semana após o início do tratamento.

- febre, calafrios/arrepios, suores, náuseas (sentir-se maldisposto), vômitos, tensão arterial baixa, níveis baixos de glóbulos brancos e vermelhos, infecções incluindo pneumonia e envenenamento do sangue, irritação e/ou bolhas na região da boca, níveis baixos das plaquetas sanguíneas, cansaço, erupção cutânea, comichão, lesões vermelhas salientes na pele, dificuldade em respirar, dores de cabeça, diarreia e perda de apetite.

São normalmente apenas problemas ligeiros ou moderados e diminuem gradualmente durante o curso do tratamento.

Efeitos secundários **frequentes** (afectam 1 a 10 doentes em cada 100 doentes tratados em ensaios clínicos):

- tensão arterial elevada, frequência cardíaca rápida ou lenta, sensação do coração a bater muito rapidamente, espasmo dos vasos sanguíneos
- vermelhidão da face, nódoas negras na pele
- alterações do paladar
- sensação do tacto diminuída
- tonturas, sensação de vertigens, desmaios, movimentos de estremeamento ou tremores, agitação
- inflamação dos olhos (por exemplo conjuntivite)
- formigueiros ou sensação de queimadura na pele
- função hepática anormal, prisão de ventre, indigestão, gases abdominais
- inflamação, irritação e/ou sensação de aperto nos pulmões, garganta e/ou seios nasais, muito pouco oxigénio a atingir os órgãos do corpo, tosse, tosse com expectoração de sangue
- hemorragia abdominal (por exemplo no estômago e intestino)
- reacções no local de injeção incluindo vermelhidão, inchaço, dores, nódoas negras, inflamação
- sensação geral de mal-estar, fraqueza, dores em diversas regiões do corpo (músculos, costas, tórax, ossos, articulações, estômago e intestino)
- perda de peso, desidratação, sede, inchaço da zona inferior das pernas, sensação de alteração da temperatura, baixos níveis sanguíneos de cálcio ou de sódio
- sintomas do tipo gripal
- abscessos, vermelhidão da pele ou reacções alérgicas cutâneas, formação de bolhas na pele
- confusão, ansiedade, depressão, insónia

Efeitos secundários **pouco frequentes** (afectam 1 a 10 doentes em cada 1.000 doentes tratados em ensaios clínicos):

- doenças da medula óssea

- doenças cardíacas (paragem do coração, ataque cardíaco, congestão cardíaca, frequência cardíaca irregular)
- doenças do sangue (coagulação anormal, proteína diminuída, níveis baixos de potássio)
- açúcar elevado no sangue, agravamento da diabetes
- hemorragia e inflamação das gengivas, bolhas na língua, hemorragias nasais
- fluido nos pulmões, dificuldade em respirar, sons desagradáveis ao respirar, nariz com corrimento, exames pulmonares anormais, doenças dos gânglios linfáticos
- nervosismo, pensamentos anormais
- inchaço à volta dos olhos
- sons nos ouvidos semelhantes a campainhas, surdez
- soluços, arrotar
- rouquidão
- função renal anormal
- paralisia do intestino delgado
- impotência
- vacilação, tónus muscular aumentado
- sensibilidade ao toque involuntariamente aumentada ou alterada
- sensação/sentimento anormal ou movimento
- dor ao urinar, diminuição do fluxo de urina, aumento da frequência urinária, sangue na urina, incontinência
- síndrome de lise tumoral (uma perturbação metabólica, que pode começar com dores laterais e sangue na urina)

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR MABCAMPATH

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize MabCampath após o prazo de validade (VAL) impresso na embalagem exterior e no rótulo da ampola. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

MabCampath deve ser utilizado num período de 8 horas após a diluição. Durante esse tempo a solução pode ser armazenada a 15°C-30°C ou refrigerada.

Não utilize MabCampath se verificar sinais de partículas ou descoloração antes da administração.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de MabCampath

A substância **activa** é alemtuzumab.

Um ml contém 10 mg de alemtuzumab. Cada ampola contém 30 mg de alemtuzumab.

Os **outros** componentes são edetato dissódico, polissorbato 80, cloreto de potássio, fosfato monopotássico, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico e água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto do MabCampath e conteúdo da embalagem

MabCampath é um concentrado para solução para perfusão fornecido numa ampola de vidro.

Cada embalagem de MabCampath contém 3 ampolas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Baixos

Fabricante

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Reino Unido

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlim, Alemanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien/Luxemburg/ Luxembourg

Genzyme Belgium N.V.,
Tél/Tel: + 32 2 714 17 11

Italia/Malta

Genzyme Srl (Italia/Italja),
Tel: +39 059 349 811

България

Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

Magyarország

Genzyme Europe B.V. Képviselet
Tel: +36 1 310 7440

Česká Republika/Slovenská Republika/ Slovenija

Genzyme Czech s.r.o.
Tel: +420 221 722 511

Nederland

Genzyme Europe B.V.,
Tel: +31 35 699 1200

Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/ Ísland

Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk),
Tlf/Puh./Simi: + 45 32712600

Österreich

Genzyme Austria GmbH,
Tel: + 43 1 774 65 38

Deutschland

Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva

Genzyme Polska Sp. z o.o.
(Poola/Polija/Lenkija),
Tel: + 48 22 246 0900

Ελλάδα/Κύπρος

Genzyme Hellas Ltd. (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 99 49 270

Portugal

Genzyme Portugal S.A.
Tel: +351 21 422 0100

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

România

Genzyme Biopharma SRL
Tel: +40 212 43 4242 28

France
Genzyme S.A.S,
Tél: + 33 (0) 825 825 863

United Kingdom/Ireland
Genzyme Therapeutics Ltd. (United
Kingdom),
Tel: +44 1865 405200

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *síte* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Durante a primeira semana, são administrados 3 mg de MabCampath no Dia 1, depois 10 mg no Dia 2 e depois 30 mg no Dia 3, dependendo da tolerabilidade. MabCampath será administrado na dose de 30 mg em cada um de 3 dias alternados, por semana de calendário, até 12 semanas.

O conteúdo da ampola deve ser inspeccionado quanto à presença de partículas e alteração da cor antes da administração. Se existirem partículas ou se a solução tiver cor, então a ampola não deve ser utilizada.

MabCampath não contém conservantes antimicrobianos, pelo que se recomenda que MabCampath seja preparado para perfusão intravenosa utilizando técnicas assépticas e que a solução diluída para perfusão seja administrada no período de 8 horas após a preparação e protegida da luz. A quantidade necessária do conteúdo da ampola deve ser adicionada através de um filtro estéril, de baixa ligação às proteínas, sem fibras, de 5 µm, a 100 ml de uma solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de uma solução para perfusão de glucose (5%). O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução. Deve ter-se cuidado para assegurar a esterilidade da solução preparada especialmente porque não contém conservantes antimicrobianos.

Não devem ser adicionados outros medicamentos à solução para perfusão intravenosa de MabCampath nem devem ser perfundidos simultaneamente através da mesma via intravenosa.

Devem tomar-se precauções durante a manipulação e preparação da solução de MabCampath. Recomenda-se o uso de luvas de látex e de óculos de protecção para evitar a exposição em caso de quebra da ampola ou de qualquer outro derrame accidental. As mulheres que estão grávidas ou que estão a tentar engravidar não devem manipular MabCampath.

Devem ser seguidos os procedimentos de manipulação e eliminação correctos. Os derrames ou os resíduos devem ser eliminados por incineração.

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

MabCampath 30 mg/ml concentrado para solução para perfusão Alemtuzumab

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é MabCampath e para que é utilizado
2. Antes de utilizar MabCampath
3. Como utilizar MabCampath
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar MabCampath
6. Outras informações

1. O QUE É MABCAMPATH E PARA QUE É UTILIZADO

MabCampath é utilizado no tratamento de doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC), um cancro dos linfócitos (um tipo de glóbulo branco). É utilizado em doentes para os quais as combinações de tratamento que incluem fludarabina (outro medicamento utilizado na leucemia) não são adequadas.

A substância activa em MabCampath, o alemtuzumab, é um anticorpo monoclonal. Um anticorpo monoclonal é um anticorpo (um tipo de proteína) que foi concebido para reconhecer e se ligar a uma estrutura específica (denominada um antígeno) que se encontra em determinadas células do corpo. Na LLC são produzidos demasiados linfócitos. O alemtuzumab foi concebido para se ligar a uma glicoproteína (uma proteína revestida com moléculas de açúcar) que se encontra na superfície dos linfócitos. Como resultado desta ligação, os linfócitos morrem, o que ajuda a controlar a LLC.

2. ANTES DE UTILIZAR O MABCAMPATH

Não utilize MabCampath:

- Se tem alergia ao alemtuzumab ou a proteínas de origem idêntica ou a qualquer outro componente de MabCampath (ver secção 6 “Outras Informações”). O seu médico informá-lo-á de acordo com as circunstâncias
- Se tiver uma infecção
- Se tiver VIH
- Se tiver um segundo tumor maligno activo
- Se estiver grávida (ver também “Gravidez”).

Tome especial cuidado com MabCampath:

Quando lhe for administrado MabCampath pela **primeira vez**, pode ter efeitos secundários logo após as primeiras perfusões (ver secção 4 “Efeitos secundários possíveis”). Estes efeitos diminuirão gradualmente com a continuação do tratamento.

Também poderá receber

- **esteróides, anti-histamínicos ou analgésicos** (para tratamento da febre) para ajudar a diminuir alguns dos efeitos secundários.

A dose de MabCampath não será aumentada até os efeitos terem diminuído.

O tratamento com MabCampath pode diminuir a sua resistência natural a infecções

- podem-lhe ser administrados **antibióticos** e **antivíricos** para lhe dar uma protecção adicional.

Será examinado para detectar se tem sintomas de um determinado tipo de infecção viral chamada *CMV (citomegalovírus)* durante a terapêutica com MabCampath e durante, pelo menos, 2 meses depois.

O seu médico efectuará uma monitorização cuidadosa se

- tiver uma **doença cardíaca** ou **dores no peito** e/ou estiver a receber um tratamento para diminuir a **tensão arterial elevada**, porque MabCampath pode agravar estas condições. Os doentes com estas condições podem estar em risco mais elevado de sofrer um ataque cardíaco.
- tiver sido tratado anteriormente com **quimioterapias** ou **medicamentos gerais** que acarretam risco elevado de provocar danos cardíacos, o seu médico pode pretender monitorizar a sua função cardíaca (ECG, frequência cardíaca, peso corporal) enquanto está a receber MabCampath.
- tem outros efeitos secundários, com mais frequência perturbações sanguíneas por estar a tomar MabCampath. O seu médico monitorizará cuidadosamente os efeitos do tratamento e o seu progresso, examinando-o e fazendo colheitas de sangue para análise numa base regular.
- tem mais de 65 anos, pois pode ter uma maior intolerância ao medicamento do que outros doentes.

Pode ter uma **reação alérgica ou de hipersensibilidade** à solução de MabCampath, especialmente contra a proteína contida na mesma, enquanto estiver a receber a perfusão. O seu médico irá tratá-lo se isto acontecer.

Devido ao potencial de uma reacção fatal à **transfusão** de qualquer produto derivado do sangue a seguir à terapêutica com MabCampath, recomenda-se que fale com o seu médico relativamente à **irradiação de produtos derivados do sangue** antes de receber a transfusão. Deve informar o seu médico se tiver sintomas pouco comuns após uma transfusão.

MabCampath não é recomendado em crianças com menos de 17 anos de idade ou em doentes que tenham perturbações renais ou do fígado.

Ao utilizar MabCampath com outros medicamentos

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica.

Em especial, **não** lhe deve ser administrado MabCampath num período de 3 semanas depois de ter tomado outros **agentes antineoplásicos**.

Além disso, não deve ser vacinado com vacinas de vírus vivo durante o tratamento e durante pelo menos 12 meses depois de ter terminado o seu tratamento. Consulte o seu médico antes de lhe serem administradas quaisquer vacinações.

Gravidez

MabCampath não deve ser administrado a doentes que estão grávidas, pelo que, se:

- estiver grávida ou pensar que está grávida, deve informar imediatamente o seu médico.
- for uma mulher com potencial para engravidar ou um homem fértil, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes antes de iniciar o tratamento, durante o tratamento e durante 6 meses após o tratamento.

Aleitamento

Deve parar de amamentar quando começar o tratamento e não deve começar novamente a amamentar até terem decorrido pelo menos 4 semanas depois de ter terminado o tratamento e de ter consultado o seu médico sobre o assunto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram efectuados estudos sobre os efeitos de MabCampath na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, deve ser cuidadoso uma vez que foram observados casos de confusão e sonolência. Deve aconselhar-se junto do seu médico.

3. COMO UTILIZAR MABCAMPATH

MabCampath é administrado numa das suas veias através de um cateter (ver também ‘informação destinada aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde’).

Sempre que lhe for administrado MabCampath, demorará cerca de 2 horas para toda a solução entrar no seu sangue.

O tratamento com MabCampath pode continuar durante um período até **12 semanas** dependendo do seu progresso.

Durante a primeira semana, o seu médico aumentará a dose de MabCampath lentamente para reduzir a possibilidade de ter efeitos secundários e para permitir ao seu organismo tolerar melhor o MabCampath.

Se sentir efeitos secundários precoces, as doses iniciais mais baixas podem ser repetidas até os efeitos desaparecerem ou diminuírem. O médico monitorizá-lo-á cuidadosamente e decidirá quais são as quantidades apropriadas de MabCampath que lhe vai administrar durante todo o período de tratamento.

Se utilizar mais MabCampath do que deveria

O seu médico tratá-lo-á, conforme apropriado, se tiver quaisquer efeitos secundários.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, MabCampath pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

O seu médico pode administrar-lhe outros medicamentos ou mudar a dose para ajudar a diminuir quaisquer efeitos secundários (ver secção 2 “Tome especial cuidado”).

Ocorreram **efeitos secundários graves**, incluindo dificuldade em respirar, inflamação dos pulmões, falta de ar extrema, desmaio, ataque cardíaco, fenómenos auto-ímmunes, níveis baixos dos glóbulos vermelhos e das plaquetas sanguíneas, infecções, hemorragia no cérebro (hemorragia intracraniana) com evolução fatal. As doenças relacionadas com um sistema imunitário demasiado activo em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo podem levar a níveis baixos dos glóbulos vermelhos e das plaquetas sanguíneas, e/ou níveis baixos dos glóbulos brancos, e doenças nervosas, e estas também podem ser fatais. **Informe o seu médico imediatamente se tiver algum destes efeitos secundários.**

Além disso, foram comunicados testes que indicam a presença de anticorpos que podem destruir os glóbulos vermelhos (teste de Coombs).

Efeitos secundários **muito frequentes** (observados em pelo menos 1 em cada 10 doentes tratados em ensaios clínicos):

Normalmente, um ou mais destes efeitos ocorre durante a primeira semana após o início do tratamento.

- febre, calafrios/arrepios, suores, náuseas (sentir-se maldisposto), vômitos, tensão arterial baixa, níveis baixos de glóbulos brancos e vermelhos, infecções incluindo pneumonia e envenenamento do sangue, irritação e/ou bolhas na região da boca, níveis baixos das plaquetas sanguíneas, cansaço, erupção cutânea, comichão, lesões vermelhas salientes na pele, dificuldade em respirar, dores de cabeça, diarreia e perda de apetite.

São normalmente apenas problemas ligeiros ou moderados e diminuem gradualmente durante o curso do tratamento.

Efeitos secundários **frequentes** (afectam 1 a 10 doentes em cada 100 doentes tratados em ensaios clínicos):

- tensão arterial elevada, frequência cardíaca rápida ou lenta, sensação do coração a bater muito rapidamente, espasmo dos vasos sanguíneos
- vermelhidão da face, nódos negros na pele
- alterações do paladar
- sensação do tacto diminuída
- tonturas, sensação de vertigens, desmaios, movimentos de estremeamento ou tremores, agitação
- inflamação dos olhos (por exemplo conjuntivite)
- formigueiros ou sensação de queimadura na pele
- função hepática anormal, prisão de ventre, indigestão, gases abdominais
- inflamação, irritação e/ou sensação de aperto nos pulmões, garganta e/ou seios nasais, muito pouco oxigénio a atingir os órgãos do corpo, tosse, tosse com expectoração de sangue
- hemorragia abdominal (por exemplo no estômago e intestino)
- reacções no local de injeção incluindo vermelhidão, inchaço, dores, nódos negros, inflamação
- sensação geral de mal-estar, fraqueza, dores em diversas regiões do corpo (músculos, costas, tórax, ossos, articulações, estômago e intestino)
- perda de peso, desidratação, sede, inchaço da zona inferior das pernas, sensação de alteração da temperatura, baixos níveis sanguíneos de cálcio ou de sódio
- sintomas do tipo gripal
- abscessos, vermelhidão da pele ou reacções alérgicas cutâneas, formação de bolhas na pele
- confusão, ansiedade, depressão, insónia

Efeitos secundários **pouco frequentes** (afectam 1 a 10 doentes em cada 1.000 doentes tratados em ensaios clínicos):

- doenças da medula óssea

- doenças cardíacas (paragem do coração, ataque cardíaco, congestão cardíaca, frequência cardíaca irregular)
- doenças do sangue (coagulação anormal, proteína diminuída, níveis baixos de potássio)
- açúcar elevado no sangue, agravamento da diabetes
- hemorragia e inflamação das gengivas, bolhas na língua, hemorragias nasais
- fluido nos pulmões, dificuldade em respirar, sons desagradáveis ao respirar, nariz com corrimento, exames pulmonares anormais, doenças dos gânglios linfáticos
- nervosismo, pensamentos anormais
- inchaço à volta dos olhos
- sons nos ouvidos semelhantes a campainhas, surdez
- soluços, arrotar
- rouquidão
- função renal anormal
- paralisia do intestino delgado
- impotência
- vacilação, tónus muscular aumentado
- sensibilidade ao toque involuntariamente aumentada ou alterada
- sensação/sentimento anormal ou movimento
- dor ao urinar, diminuição do fluxo de urina, aumento da frequência urinária, sangue na urina, incontinência
- síndrome de lise tumoral (uma perturbação metabólica, que pode começar com dores laterais e sangue na urina)

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR MABCAMPATH

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize MabCampath após o prazo de validade (VAL) impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injectáveis. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

MabCampath deve ser utilizado num período de 8 horas após a diluição. Durante esse tempo a solução pode ser armazenada a 15°C-30°C ou refrigerada.

Não utilize MabCampath se verificar sinais de partículas ou descoloração antes da administração.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de MabCampath

A substância **activa** é alemtuzumab.

Um ml contém 30 mg de alemtuzumab. Cada frasco para injectáveis contém 30 mg de alemtuzumab.

Os **outros** componentes são edetato dissódico, polissorbato 80, cloreto de potássio, fosfato monopotássico, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico e água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto do MabCampath e conteúdo da embalagem

MabCampath é um concentrado para solução para perfusão fornecido num frasco para injectáveis de vidro.

Cada embalagem de MabCampath contém 3 frascos para injectáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Baixos

Fabricante

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Reino Unido

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlim, Alemanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien/Luxemburg/ Luxembourg

Genzyme Belgium N.V.,
Tél/Tel: + 32 2 714 17 11

Italia/Malta

Genzyme Srl (Italia/Itália),
Tel: +39 059 349 811

България

Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

Magyarország

Genzyme Europe B.V. Képviselet
Tel: +36 1 310 7440

Česká Republika/Slovenská Republika/ Slovenija

Genzyme Czech s.r.o.
Tel: +420 221 722 511

Nederland

Genzyme Europe B.V.,
Tel: +31 35 699 1200

Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/ Ísland

Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk),
Tlf/Puh./Sími: + 45 32712600

Österreich

Genzyme Austria GmbH,
Tel: + 43 1 774 65 38

Deutschland

Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva

Genzyme Polska Sp. z o.o.
(Poola/Polija/Lenkija),
Tel: + 48 22 246 0900

Ελλάδα/Κύπρος

Genzyme Hellas Ltd. (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 99 49 270

Portugal

Genzyme Portugal S.A.
Tel: +351 21 422 0100

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

România

Genzyme Biopharma SRL
Tel: +40 212 43 4242 28

France

Genzyme S.A.S,
Tél: + 33 (0) 825 825 863

United Kingdom/Ireland

Genzyme Therapeutics Ltd. (United
Kingdom),
Tel: +44 1865 405200

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Durante a primeira semana, são administrados 3 mg de MabCampath no Dia 1, depois 10 mg no Dia 2 e depois 30 mg no Dia 3, dependendo da tolerabilidade. MabCampath será administrado na dose de 30 mg em cada um de 3 dias alternados, por semana de calendário, até 12 semanas.

O conteúdo do frasco para injectáveis deve ser inspeccionado quanto à presença de partículas e alteração da cor antes da administração. Se existirem partículas ou se a solução tiver cor, então o frasco para injectáveis não deve ser utilizado.

MabCampath não contém conservantes antimicrobianos, pelo que se recomenda que MabCampath seja preparado para perfusão intravenosa utilizando técnicas assépticas e que a solução diluída para perfusão seja administrada no período de 8 horas após a preparação e protegida da luz. A quantidade necessária do conteúdo do frasco para injectáveis deve ser adicionada a 100 ml de uma solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou de uma solução para perfusão de glucose (5%). O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução. Deve ter-se cuidado para assegurar a esterilidade da solução preparada especialmente porque não contém conservantes antimicrobianos.

Não devem ser adicionados outros medicamentos à solução para perfusão intravenosa de MabCampath nem devem ser perfundidos simultaneamente através da mesma via intravenosa.

Devem tomar-se precauções durante a manipulação e preparação da solução de MabCampath. Recomenda-se o uso de luvas de látex e de óculos de protecção para evitar a exposição em caso de quebra do frasco para injectáveis ou de qualquer outro derrame acidental. As mulheres que estão grávidas ou que estão a tentar engravidar não devem manipular MabCampath.

Devem ser seguidos os procedimentos de manipulação e eliminação correctos. Os derrames ou os resíduos devem ser eliminados por incineração.